

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

---



Fakulta tělesné výchovy a sportu

Katedra Fyzioterapie



*Vliv respirace na dynamiku mozkomíšního  
moku*

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Autor práce: Kateřina Matoušková

Vedoucí práce: Ing. Zbyšek Štěpánik

Školní rok: 2007/2008

# Abstrakt

## Název práce

Vliv respirace na dynamiku mozkomíšního moku

Influence of Respiration on Cerebrospinal Fluid Dynamics

## Cíle

Objasnit základní biomechanické souvislosti mezi respirací a tlakovými změnami CSF, tj. změny intrakraniálního tlaku (ICP), v karniospinální oblasti resp. konkrétně prokázat vliv respirace na průběh ICP křivky.

## Použité metody

Práce byla zpracována na vybrané skupině jedinců formou experimentální studie. Měření bylo aplikováno u pacientů jak v narkóze tak i bez narkózy. Tlakové signály byly snímány pomocí nemocničních čidel Codman. Byly změřeny časové průběhy ICP, centrálního žilního (CVP), arteriálního (SAP) a respiračního tlaku (RP).

Získaná data byla analyzována těmito metodami – filtrační analýza, spektrální analýza a výpočet korelací.

## Výsledky a závěry

Vliv respirace na průběhy ICP a CVP byl úspěšně prokázán pomocí výše uvedených metod.

## Klíčová slova

Mozkomíšní mok, biomechanika likvoru, CSF, dynamika, respirace.

# Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracovala pod vedením svého vedoucího samostatně a uvedla jsem veškerou použitou literaturu.

*Kateřina Matoušková*

*podpis:*\_\_\_\_\_

© Praha, 10. května 2008

Sázeno typografickým systémem L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X 2<sub>ε</sub>

# Poděkování

Na tomto místě chci vyjádřit poděkování Ing. Zbyšku Štěpáníkovi, který vedl mou diplomovou práci. Vedení v sobě zahrnovalo podnětné příspěvky, návrhy a praktické rady během realizace stanovených cílů práce, které byly nakonec dosaženy. Dále děkuji svému příteli Ing. Miroslavu Novákovi za technickou a psychickou podporu při zpracování diplomové práce. Tato práce byla podporována a její výsledky jsou součástí řešení tří grantů: GAUK (odpovědný řešitel Štěpáník), GAČR a MPO ČR (odpovědný řešitel Otáhal).

Souhlasím se zapůjčením práce ke studijním účelům. Prosila bych aby byla vedena přesná evidence vypůjčení a také aby bylo převzetí literatury řádně citováno.

Jméno a příjmení:

datum vypůjčení:

poznámka:

# Obsah

<b>Abstrakt</b>	<b>i</b>
<b>Seznam obrázků</b>	<b>ix</b>
<b>Seznam tabulek</b>	<b>xi</b>
<b>Seznam použitých zkratk</b>	<b>xii</b>
<b>1 Úvod</b>	<b>1</b>
1.1 Cíle a úkoly práce . . . . .	2
1.2 Hypotézy . . . . .	2
1.3 Členění práce . . . . .	2
<b>2 Funkční anatomie</b>	<b>5</b>
2.1 Meninges - obaly centrálního nervstva, mozkomíšní pleny . . . . .	5
2.1.1 Dura mater - tvrdá plena . . . . .	5
2.1.2 Arachnoidea – pavoučnice . . . . .	7
2.1.3 Pia mater - omozečnice . . . . .	8
2.2 Dutiny centrálního nervstva . . . . .	9
2.2.1 Ventriculi laterales . . . . .	9
2.2.2 Ventriculus tertius cerebri . . . . .	10
2.2.3 Ventriculus quartus cerebri . . . . .	10
2.3 Cirkumventrikulární orgány . . . . .	10
2.4 Cévní zásobení mozku . . . . .	11
2.4.1 Venózní odtok . . . . .	13

<b>3</b>	<b>Fyziologie</b>	<b>15</b>
3.1	Liquor cerebrospinalis - mozkomíšní mok . . . . .	15
3.1.1	Složení likvoru . . . . .	15
3.1.2	Tvorba likvoru . . . . .	15
3.1.3	Sekrece Choroid plexus . . . . .	16
3.1.4	Reabsorpce mozkomíšního moku . . . . .	18
3.1.5	Perivaskulární prostor a jeho funkce . . . . .	19
3.1.6	Ochranná funkce mozkomíšního moku . . . . .	19
3.1.7	Funkce lymfatického systému . . . . .	20
3.2	Systém mozkových bariér . . . . .	20
3.2.1	Hematoencefalická bariéra . . . . .	20
3.2.2	Hematolikvorová bariéra . . . . .	20
3.2.3	Likvoroencefalická bariéra . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Dynamika toku mozkomíšního moku</b>	<b>22</b>
4.1	Historie popisu dynamiky CSF . . . . .	22
4.1.1	Teorie ustáleného toku (angl. <i>bulk flow theory</i> ) . . . . .	23
4.1.2	Moderní pohledy na dynamiku toku CSF . . . . .	24
4.2	Základy popisu dynamiky CSF . . . . .	27
4.2.1	Monroe-Kellie doktrína . . . . .	27
4.2.2	Poddajnost intrakraniálního systému . . . . .	28
4.2.3	Windkessel mechanismus . . . . .	29
4.2.4	ICP, obsazení intrakraniálního prostoru a kompenzační mechanismus	29
4.2.5	Tlak mozkomíšního moku a jeho regulace . . . . .	31
4.3	Současné metody pro zkoumání dynamiky toku CSF . . . . .	31
4.3.1	MRI metody pro studium vlivu srdeční činnosti . . . . .	32
4.3.2	MRI EPI – metoda pro studium vlivu respirační činnosti . . . . .	33
4.4	Vliv srdeční činnosti na dynamiku toku CSF . . . . .	37
4.4.1	Tok CSF v průběhu srdečního cyklu . . . . .	38
4.5	Vliv respirace na tok CSF . . . . .	40
4.5.1	Analýza vlivu respirace v časové doméně . . . . .	41
4.5.2	Analýza vlivu respirace ve frekvenční doméně (Fourierova analýza)	45
4.5.3	Shrnutí vlivu respirace na tok CSF a jeho mechanismus . . . . .	47

4.6	Pomalé pulzace CSF – A,B,C vlny . . . . .	48
4.6.1	A vlny . . . . .	49
4.6.2	B vlny . . . . .	50
4.6.3	C vlny . . . . .	50
<b>5</b>	<b>Metodologie</b>	<b>52</b>
5.1	Výzkumný soubor . . . . .	52
5.2	Vlastní měření . . . . .	52
5.2.1	Měřicí soustava . . . . .	52
5.2.2	Snímané signály . . . . .	53
5.3	Analýza dat . . . . .	54
5.3.1	Spektrální analýza . . . . .	56
5.3.2	Vyhlazení signálů pomocí Savitzky-Golay filtru . . . . .	60
5.3.3	Filtrace pomocí IIR filtru . . . . .	61
5.3.4	Výpočet korelačních koeficientů . . . . .	61
<b>6</b>	<b>Výsledky měření a analýza dat</b>	<b>64</b>
6.1	Spektrální analýza . . . . .	64
6.1.1	Souvislost RP–SAP, RP–CVP . . . . .	65
6.1.2	Vliv RP na ICP a CVP . . . . .	65
6.2	Filtrace pomocí Savitzky-Golay filtru . . . . .	67
6.3	IIR filtrace a korelace . . . . .	69
6.3.1	Aplikace IIR filtru . . . . .	69
6.3.2	Korelační koeficienty . . . . .	69
<b>7</b>	<b>Diskuse použitých metod a získaných výsledků</b>	<b>72</b>
7.1	Použité metody . . . . .	72
7.1.1	Korelační koeficienty . . . . .	72
7.1.2	Savitzky-Golay filtrace . . . . .	73
7.1.3	Spektrální analýza . . . . .	73
<b>8</b>	<b>Závěr</b>	<b>75</b>
8.1	Význam popisu dynamiky v diagnostice . . . . .	76
8.2	Náměty pro další směr výzkumu . . . . .	77



<b>A</b>	<b>Patologie - poruchy cirkulace likvoru</b>	<b>78</b>
A.1	Syndrom nitrolební hypertenze . . . . .	78
A.2	Syndrom nitrolební hypotenze . . . . .	79
A.3	Mozkový edém . . . . .	79
A.4	Meningeální syndrom . . . . .	79
A.5	Hydrocefalus . . . . .	79
<b>B</b>	<b>Způsoby vyšetření mozkomíšního moku</b>	<b>82</b>
<b>C</b>	<b>Grafy naměřených dat</b>	<b>84</b>
C.1	Přímo naměřená data . . . . .	84
C.2	Spektrální analýza . . . . .	86
C.3	Savitzky-Golay filtrace . . . . .	87
C.4	IIR filtrace a korelační analýza . . . . .	88
	<b>Literatura</b>	<b>89</b>

# Seznam obrázků

2.1	Obaly CNS . . . . .	6
2.2	Obaly CNS míšní oblasti . . . . .	7
2.3	Schematické znázornění intrakraniálních prostor a cest . . . . .	9
2.4	Schéma mozkových komor . . . . .	11
2.5	Willisův okruh . . . . .	12
2.6	Venózní odtokový systém . . . . .	14
3.1	Likvorové prostory v sagitální rovině . . . . .	17
3.2	3D náhled choroidního plexu . . . . .	18
3.3	Hematoencefalická bariéra . . . . .	21
3.4	Přestup látek přes BBB . . . . .	21
4.1	Znázornění pohybu CSF podle různých modelů popisu . . . . .	25
4.2	Znázornění pohybu CSF podle různých modelů popisu . . . . .	26
4.3	P-V křivka a poddajnost . . . . .	30
4.4	Princip ECG-gated MRI . . . . .	33
4.5	Typický průběh rychlosti toku CSF získaný MRI metodou . . . . .	34
4.6	Určení směru toku pomocí MRI EPI metody . . . . .	36
4.7	Záznam signálů metodou echo-planární MRI . . . . .	36
4.8	Setříděná MRI EPI data v rámci srdečního cyklu . . . . .	37
4.9	CSF cirkulace v průběhu srdečního cyklu . . . . .	39
4.10	Setříděná MRI EPI data v podle respirační fáze . . . . .	43
4.11	Rychlost systolického maximálního toku CSF v páteřním kanále . . . . .	44
4.12	MRI EPI signál v oblasti Th12 . . . . .	44
4.13	Fourierova analýza MRI EPI signálu . . . . .	46
4.14	Vliv respirace a srdeční činnosti na pulzace CSF získaný frekvenční analýzou. . . . .	47

5.1	Laboratorní měřicí přístroj DRAK5 . . . . .	53
5.2	Příklad evidentně chybného záznamu RP signálu. . . . .	54
5.3	Náhled programu pro analýzu dat ve frekvenční oblasti. . . . .	57
5.4	Spektrum ICP signálu, ukázka spektrálního přelévání . . . . .	59
6.1	Spektrum RP, CVP a SAP . . . . .	65
6.2	Spektrum RP, CVP a ICP . . . . .	66
6.3	SG filtrovaný CVP signál . . . . .	67
6.4	SG filtrovaný ICP signál . . . . .	68
6.5	IIR filtrované signály (měření 061019-002) . . . . .	69
6.6	Pomalé vlny ve frekvenčním spektru . . . . .	71
A.1	Rozdíly komorového systému při normální stavu a hydrocefalu . . . . .	80
B.1	Nákres lumbální punkce . . . . .	82
C.1	Pomalé vlny v CVP signálu (časová data) . . . . .	84
C.2	Naměřené časové průběhy (měření 061019-002) . . . . .	85
C.3	Spektra RP, CVP a ICP u všech korelačních měření . . . . .	86
C.4	Naměřená data a jejich SG filtrace (měření 061019-002) . . . . .	87
C.5	Posunutí signálů do stejné fáze před výpočtem korelace (měření 061019-002) . . . . .	88

# Seznam tabulek

3.1	Srovnání složení plazmy a likvoru. . . . .	16
4.1	Vliv respirace na míšní pulzace CSF . . . . .	44
4.2	Tabulka rozdělení pomalých ICP vln . . . . .	49
5.1	Seznam provedených měření . . . . .	55
6.1	Korelační koeficienty . . . . .	70

# Seznam použitých zkratek

A.	artérie (Arteria)
ABP	arteriální krevní tlak (Arterial Blood Pressure)
ABP	arteriální krevní tlak (Arterial Blood Pressure)
AD	analogově digitální převodník (analog-digital)
BBB	hematoencefalická bariéra (Blood Brain Barrier)
CBF	mozkový krevní průtok (Cerebral Blood Flow)
CC	srdeční cyklus (Cardiac Cycle)
CNS	centrální nervový systém (Central Nervous System)
CPP	mozkový perfúzní tlak (Cerebral Perfusion Pressure)
CSF	mozkomíšní mok, likvor (Cerebrospinal Fluid)
CVP	centrální žilní tlak (Central Venous Pressure)
EPI	echo-planární zobrazovací metoda (Echoplanar Imaging)
FFT	rychlá Fourierova transformace (Fast Fourier Transform)
FT	Fourierova transformace
HF	oblast vysokých frekvencí (High Frequency)
ICP	intrakraniální tlak (Intracranial Pressure)
IIR	filtr s nekonečnou impulsní odezvou (Infinite Impulse Response)
ITP	nitrohruční tlak (Intrathoracal Pressure)
LF	oblast nízkých frekvencí (Low Frequency)
LP	lumbální punkce (Lumbar Puncture)
MAP	střední arteriální tlak (Mean Arterial Pressure)
MCR	mozková cévní rezistence
MOM	minutový oběh mozku
MRI	magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
NPH	normotenzní hydrocefalus (Normal Pressure Hydrocephalus)
PSD	spektrální výkonová hustota (Power Spectral Density)

RF	radio frekvenční
ROI	oblast zájmu (Region of Interest)
RP	respirační tlak (Respiratory Pressure)
SG	Savitzky-Golay filtr
SAP	systémový arteriální tlak (System Arterial Pressure)
SAS	subarachnoidální prostor (Subarachnoid Space)
SW	software
V.	žíla (Vena)
VHF	oblast velmi vysokých frekvencí (Very High Frequency)
VLF	oblast velmi nízkých frekvencí (Very Low Frequency)
VPR	objemově-tlaková odezva (Volume Pressure Response)

# Kapitola 1

## Úvod

Proces toku mozkomíšního moku je hydrodynamický děj, který je závislý na mnoha faktorech, zejména biomechanických. Znalosti o produkci, distribuci a absorpci mozkomíšní tekutiny (CSF, cerebrospinal fluid) jsou velmi významné pro hlubší poznání vzájemných souvislostí dynamiky v intrakraniu a páteřním kanále.

Dokonalá znalost vztahů dynamiky v kraniospinálním kompartmentu je klíčová pro neurochirurgickou praxi. Při znalostech projevů patologických změn v transportu moku by u řady nemocí výrazně tato znalost pomohla v léčbě určitých onemocnění, týkajících se zejména chronických poruch jako je hydrocephalus, akutní poranění mozku, intrakraniální krvácení a dalších. Na základě tohoto pochopení by byla otevřena brána pro účinnější léčbu a tím efektivnější pomoc mnoha lidem trpícím některým z těchto onemocnění souvisejících s dynamikou CSF.

V současné době je hlubší porozumění toku CSF stále neúplné. Protože každý další poznatek o problematice dynamiky CSF je užitečný pro další vývoj medicíny, je tato práce zaměřená právě na zjišťování dynamických vztahů a změn v intrakraniu a páteřním kanále, konkrétně vlivem respirace.

Ke změně biomechanických veličin CSF přispívá mnoho faktorů. Jedním z těchto vlivů je proces respirace. Studium vlivu respirace na dynamiku CSF se vědci zabývali již v minulosti. V současné literatuře se začíná objevovat převážně matematické modelování a tomu příslušné datové analýzy. Jedním z cílů této práce tedy bude také podat ucelený přehled o dosavadních znalostech dynamiky a vytvořit další krok k navazujícím pracím zaměřených na studium dynamiky CSF a jejich vlivů.

## 1.1 Cíle a úkoly práce

Prvním cílem této práce bude podat přehled dosavadních znalostí o funkční anatomii, fyziologii a pak zejména o dynamice likvoru (CSF) v uzavřeném systému intrakrania a páteřního kanálu. Důraz v problematice dynamiky CSF bude kladen na popis současných znalostí hlavně v oblasti vlivu respirace a srdeční činnosti na dynamiku CSF. V rámci této problematiky jsou v práci také popsány hlavní metody, které dnešní věda ke studiu dynamiky CSF využívá. Minoritním cílem je také podat u jednotlivých vlivů na dynamiku CSF vysvětlení mechanismu jejich působení, tak jak je to popsáno v současné literatuře, a nastínit význam těchto studií pro současnou klinickou praxi a diagnostiku.

Druhým hlavním cílem je objasnit základní biomechanické souvislosti mezi dýcháním a tlakovými změnami CSF (ICP) v kraniospinální oblasti resp. konkrétně prokázat vliv respirace na průběh ICP křivky. Součástí této části je tedy provedení vlastního měření biomechanických veličin a jejich matematické zpracování a vyhodnocení.

Konkrétně můžeme tyto úkoly rozepsat do následujících bodů:

1. Naměřit základní tlakové veličiny – ICP (Intrakranial pressure), SAP (System Arterial Pressure), CVP (Central Venous Pressure), RP (Respiratory Pressure) v kraniospinální oblasti.
2. Provést matematickou analýzu naměřených signálů v časové a frekvenční oblasti.
3. Na základě vizuální inspekce signálů v časové oblasti (korelace) a porovnání frekvenčních spekter signálů (Fourierova transformace) prokázat vliv respirace na dynamiku ICP.
4. Provést diskusi získaných výsledků.

## 1.2 Hypotézy

- Vliv respirace na průběh ICP existuje a respirace indukuje na signálu ICP pomalejší vlny, které jsou dále modulované vlivem srdeční činnosti.
- Existuje korelace mezi měřenými časovými signály ICP, RP, SAP a CVP.

## 1.3 Členění práce

První část práce se věnuje teoretickému popisu - funkční anatomie, fyziologie a dynamice mozkomíšního moku.



Kapitola 2 je zaměřena na popis funkční anatomie, která zahrnuje detailní popis jednotlivých struktur CNS – obaly CNS, dutiny CNS, cévní zásobení mozku a venózní systém CNS. Tato kapitola je nezbytným základem pro orientaci v terminologii, která je použita ve zbylé části práce. Pro čtenáře, který není s anatomii struktur CNS dobře obeznámen, je tedy tato kapitola velmi vhodná resp. přímo nutná k prostudování.

Kapitola 3 je zaměřena na podrobnější fyziologii mozkomíšního moku. Popisuje složení likvoru, tvorbu likvoru včetně jeho sekrece v choroidním plexu. Dále je zde vysvětlena reabsorpce likvoru a jeho funkce, které spočívají především v ochranné funkci. Druhá část této kapitoly podává základní teoretické informace o systému mozkových bariér.

Kapitola 4 pojednává o dynamice likvoru a jeho souvislosti s jinými vlivy. Tato kapitola je rozčleněna do dalších hlavních částí. První část je zaměřena na stručný popis historického vývoje dynamiky moku. Druhá část pojednává o základním popisu dynamiky, což je důležitá součást pro pochopení takto složitého hydrodynamického systému a vzájemných souvislostí. Třetí část se okrajově zmiňuje o používaných metodách k detekci základních biomechanických veličin likvoru a jeho vlivů. Čtvrtá část je věnována popisu vlivů srdeční činnosti na rychlost toku likvoru. Pátá část je zaměřena na popis vlivu respirace na dynamiku CSF. Poslední část velmi stručně pojednává o tzv. pomalých vlnách v CSF.

Další kapitoly patří hlavně k popisu vlastního experimentálního výzkumu.

Kapitola 5 popisuje způsob měření dat, dále informace o našem výzkumném souboru. Detailněji jsou zde popsány jednotlivé metody analýzy naměřených dat, tj. filtrační analýzy pomocí IIR filtru, Savitzky-Golay filtrování, spektrální analýzu pomocí Fourierovy transformace a nakonec výpočet korelačních koeficientů.

Kapitola 6 obsahuje již konkrétní výsledky jednotlivých analýz. Toto je hlavní kapitola obsahující potvrzení hypotézy naší práce, tj. vliv respirace na průběhy tlakových signálů ICP a CVP. Kapitola je rozdělena podle jednotlivých použitých metod a skládá se zejména z grafů, kde je analyzován vliv respirace.

Kapitola 7 je rekapitulací dosažených výsledků a hodnotí dosažené cíle práce. Zároveň je u jednotlivých metod provedena jejich diskuse – jak jsou vhodné, jejich přesnost a další okolnosti ovlivňující jejich použití. Dále je v diskusi uveden souhrn současného stavu literatury této problematiky a nástinění možné budoucí práce zejména v souvislosti s ovlivněním dynamiky CSF pomocí respirace.

Na konci celé práce jsou zařazeny následující přílohy:

Příloha A se stručně věnuje některým patologickým projevům CNS v souvislosti s poruchou dynamiky CSF.

Příloha B je uvedena pro zpestření a ilustruje hlavně vyšetření likvoru pomocí lumbální punkce.

Příloha C obsahuje dodatečné grafy a analýzy dalších měření, které nejsou uvedeny v hlavním textu.

## Kapitola 2

# Funkční anatomie

Centrální nervová soustava (CNS) se rozprostírá v dutině intrakrania a v dutině páteřního kanálu. CNS zahrnuje mozek a míchu. Mícha je uložena v durálním vaku, který sahá přibližně až do oblasti obratle S2. Mозek a míchu pokrývají tři vrstvy — tvrdá plena (dura mater), pavoučnice (arachnoidea) a měkká plena (pia mater). Přehledně zobrazeno na obrázku 2.1. [40, 36].

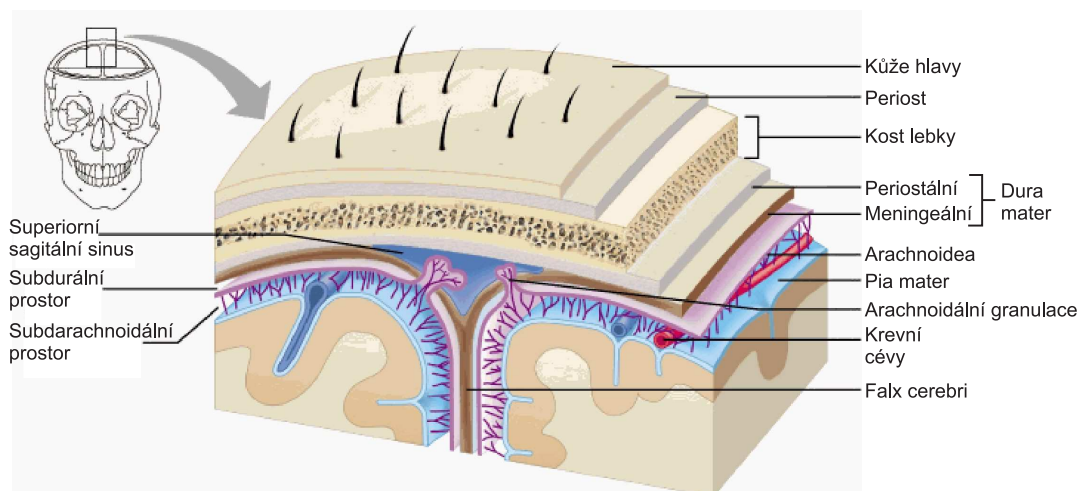
### 2.1 Meninges - obaly centrálního nervstva, mozkomíšní pleny

#### 2.1.1 Dura mater - tvrdá plena

##### Dura mater spinalis

V páteřním kanálu zůstávají periost a tvrdá plena míšní samostatné a oddělené. Periost páteřního kanálu obaluje zevnitř jak kosti, tak zadní okraje meziobratlových plotének a vazy mezi oblouky obratlů.

*Dura mater spinalis* vytváří vak kolem míchy a měkkých plen míšních, který sahá od foramen magnum až po obratel S2, odkud ještě kaudálně pokračuje vlákno vaziva tvrdé pleny, sahající v páteřním kanálu až ke kostrči. Nákres můžeme vidět na obrázku 2.2. Podél výstupů míšních nervů se dura mater vychlipuje až do foramina intervertebralia, kde srůstá s periostem. Mezi periostem páteřního kanálu (endorhachis) a durou mater - spatium epidurale - jsou uloženy žilní pleteně - *plexus venosi vertebrales interni*, které jsou na rozdíl od mozkových žil volně stlačitelné. [40, 36].



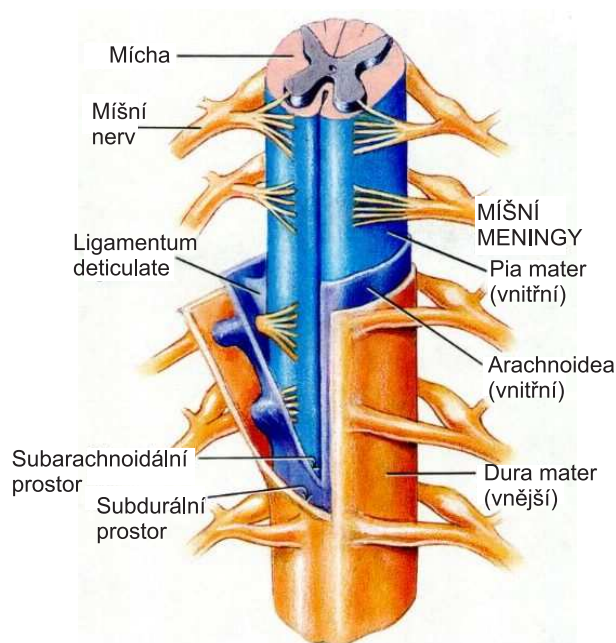
**Obr. 2.1:** *Obaly CNS (převzato z [11]).*

### Dura mater cranialis

V lebeční dutině se základ tvrdé pleny mozkové přiloží k vnitřnímu periostu lebečních kostí a splyne s ním; vznikne tak definitivní dura mater cranialis (encephali) - tvrdá plena mozková. Na povrchu dura mater jsou umístěny žíly, které nemají na svém povrchu zevní vrstvu. Tyto žíly jsou stlačeny mezi durou mater a periostem lebky, vznikají tzv. žilní splyny. Prostor mezi durou mater a periostem se nazývá *sinus durae matris*.

Dura mater cranialis lne v dospělosti poměrně málo ke kostem klenby lebeční a lze ji poměrně snadno odloupnout; pevněji je připojena jen ve švech (a pevněji lne také po prodělaných zánětech). Ke kostem báze lebeční je však připojena pevně. Spatium epidurale - tj. prostor mezi dura mater a kostmi klenby lebeční. Krvácení do této vrstvy mezi kost a tvrdou plenu mozkovou se nazývá epidurální krvácení a krevní výron v této vrstvě se označuje jako epidurální hematom; tlakem na povrch mozku vyvolává neurologické příznaky utiskování mozku a musí být co nejrychleji chirurgicky odstraněn. [40, 36].

*Falx cerebri* - velká srpovitá řasa - zasahuje mezi obě hemisféry do fissura longitudinalis cerebri. V čáře připojení falx cerebri ke klenbě lebeční probíhá sinus sagittalis superior, ve volném okraji falx cerebri probíhá sinus sagittalis inferior. Tentorium cerebelli - řasa tvrdé pleny kryjící mozeček (symetrická vpravo a vlevo) Vpředu je v tentoriu zářez – incisura tentorii – kudy probíhá mozkový kmen. Falx cerebelli je poloměsíčitá nízká řasa a je pokračováním tentorium cerebelli Falx cerebelli se zasouvá se zezadu mezi hemisféry mozečku. V úponu na crista occipitalis interna probíhá sinus occipitalis [40].



**Obr. 2.2:** Obaly CNS míšní oblasti (zdroj [17]).

### 2.1.2 Arachnoidea – pavoučnice

Arachnoidea tenká blána vzhledu pavučiny je střední vrstva pokrývající mozek. Arachnoidea má v oblasti klenby lební arachnoidální granulace (Pacchionské granulace) [40, 36]. Spatium subdurale je virtuální štěrbina mezi durou mater a arachnoideou. Není to skutečný anatomický prostor; vzniká nahromaděním krve z poraněných cév, jež tudy procházejí. Toto krvácení se klinicky označuje jako subdurální krvácení; štěrbina se v místě krvácení rozšíří a ohraničený výron krve (zpravidla z žil procházejících tudy z povrchu CNS do odtokových splavů a pletení), nazývaný subdurální hematom. Vyvolá svým tlakem na povrch mozku neurologické příznaky utišení mozku. Na vnitřní straně od arachnoidey, mezi ní a pia mater, je prostor - spatium subarachnoideum - v němž je mozkomíšní mok. Detailně ukázáno na obrázku 2.3. Subarachnoidální prostor je protkán jemnými trámečky, které spojují arachnoideu s pia mater (na povrchu CNS). Trámečky se skládají z jemných vazivových proužků, které jsou na povrchu pokryty rozvětvenými arachnoideovými buňkami, jež mají fagocytární schopnost [40, 36].

Ačkoliv se arachnoidea makroskopicky zdá bezcévná, obsahuje velmi jemné cévy, které vyživují její vlastní vazivo a penetrují cestou trámeček arachnoidey do vaziva pia mater.

Arachnoidea ani pia mater nebyly nalezeny ve fossa hypophysialis.

### Arachnoidea spinalis

Arachnoidea spinalis je v saccus durae matris spinalis zevnitř přiložena k tvrdé pleně; subarachnoidální prostor, vyplněný likvorem. Má méně trámeček než v dutině lebeční [40].

### Arachnoidea cranialis

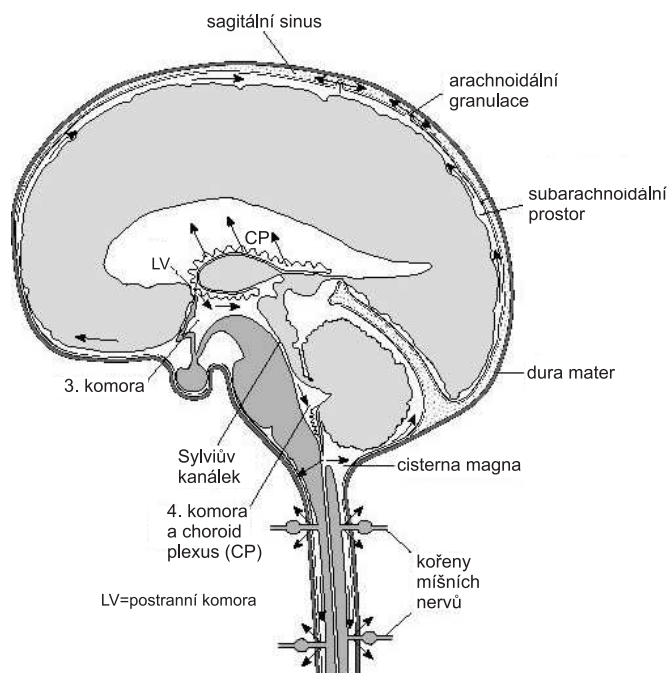
Zatímco pia mater obaluje povrch CNS těsně a vniká do všech jeho povrchových zářezů a štěrbin, arachnoidea obaluje CNS volně, přiložena k tvrdé pleně; tím vznikají na různých místech povrchu mozku [40].

Cisternae subarachnoidea rozšířená místa subarachnoidálního prostoru. K nim patří: Cisterna cerebellomedullaris - prostor mezi zadní dolní stranou mozečku a prodlouženou míchou, kam ústí apertura mediana ventriculi quarti; z tohoto prostoru se odebírá mozkomíšní mok při subokcipitální punkci [40].

Podél sinus sagittalis superior, viz obrázek 2.3, vytváří arachnoidea granulationes arachnoideae (Pacchioniho granulace), drobné klkaté výběžky, kudy protéká mozkomíšní mok. Granulace se zanořují do tvrdé pleny a vyklenuté skrze ni až pod endothel sinus sagittalis superior. Granulationes arachnoideae sestávají z vaziva arachnoidey. S věkem granulací přibývá, ale ve stáří často dochází k degenerativním změnám. Podílejí se na odtoku likvoru ze subarachnoidálního prostoru do žilního systému. Mají též funkci mechanické fixace plen ke kosti [40, 36].

### 2.1.3 Pia mater - omozečnice

Pia mater je tenká vazivová blána, těsně přiložená k povrchu CNS, mozku i míchy. Vniká do všech záhybů a zářezů povrchu CNS. Srůstá také s povrchem telae choroideae všech mozkových komor. *Na mozku i na míše obsahuje pia mater cévy* (tepny i žíly), pronikající z ní do CNS. Pia mater tyto pronikající cévy do určité hloubky doprovází dovnitř CNS. Mezi piou mater a arachnoideou je subarachnoidální prostor, ve kterém proudí mozkomíšní mok. Spolu s výchlipkou pia mater zasahuje s cévami do hloubky i subarachnoidální prostor s mozkomíšním mokem, takže kolem vstupujících cév vytváří tzv. *Virchowovy-Robinovy prostory*. Funkce těchto prostorů je spíše mechanická - kompenzace objemových změn cév při tepové vlně [40].



**Obr. 2.3:** Schematické znázornění intrakraniálních prostor a cest (zdroj [4]).

## 2.2 Dutiny centrálního nervstva

CNS má vytvořen systém dutin. Mozkové komory, viz obrázek 2.4, které se nachází v intrakraniu a centrální kanálek (canalis centralis medularis), který prochází skrz celou míchu. Stěny komor vystylají ependymové buňky. Postranní komory jsou párové a jsou uloženy v oblasti thalamu a hypothalamu [40].

### 2.2.1 Ventriculi laterales

Postranní komory jsou párové, pravá a levá postranní komora (I. A II. komora). Jsou uloženy v hloubce mozkových hemisfér, asi ve středu koncového mozku. Každá postranní komora má podkovovitý tvar. Postranní komory vybíhají ve výběžky (rohy). Podle jednotlivých rohů postranních komor jsou označeny mozkové laloky. Roh čelní vybíhá do frontálního laloku, roh spánkový do temporálního laloku a roh týlní do occipitálního laloku. Postranní komory přecházejí do III. mozkové komory přes foramen interventriculare (foramen Monroi). Dále je skrz foramen interventriculare spojen plexus choroideus postranní komory s plexus choroideus III. komory. Pravá a levá postranní komora ústí do III. mozkové komory [40, 58]. Náčrt systému komor je přehledně zobrazen na obrázku 2.4.

### 2.2.2 Ventriculus tertius cerebri

Třetí mozková komora (ventriculus tertius) je nepárová dutina v diencephalon. Rozprostírá se v oblasti mezi thalamy a hypothalamy obou stran. Skrz Silviův kanálek (aqueductus mesencephali) pokračuje kaudálně do IV. komory mozkové. *Strop III.* komory tvoří horizontální nepárová **tela choroidea ventriculi tertii**, laterálně připojená na taenia thalami obou stran. *Plexus choroideus ventriculi tertii* je cévní pletěň v tela choroidea ventriculi tertii [40].

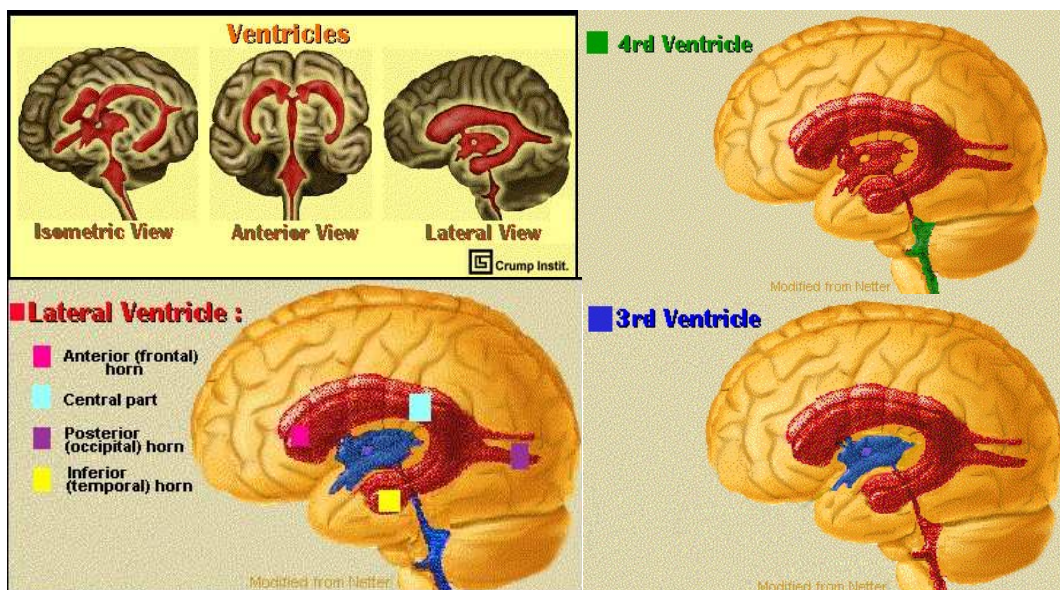
### 2.2.3 Ventriculus quartus cerebri

Čtvrtá komora mozková je nepárová dutina v rhombencephalon. IV. mozková komora je uložena v jámě lební mezi mozkovým kmenem a mozečkem. **Fossa rhomboidea** - spodina IV. komory je dorsální povrch části medulla oblongata a celého pontu. **Strop IV. komory** - vybíhá jakožto *fastigium* - vrchol stropu komory. Čtvrtá mozková komora komunikuje se subarachnoidálním prostorem, což je otvor ve střední čáře. Tento otvor se nachází mezi nejlaterálnějším cípem čtvrté komory - foramen Luschkae (apertura lateralis ventriculi quarti) a kaudálním cípem čtvrté komory - foramen Magendie (apertura mediana ventriculi quarti). **Tela choroidea ventriculi quarti** - jde o vazivovu ploténku, která je krytá na komorovém povrchu ependymem, na zevním povrchu pia mater, upnutá na kaudálním obvodu IV. komory. Tela choroidea ventriculi quarti *obsahuje plexus choroideus ventriculi quarti* - cévní pletěň, která vybíhá laterálně. Komora vybíhá laterálně, doprava i doleva, ve výběžek **recessus lateralis ventriculi quarti**. Do aperture lateralis ventriculi quarti se vychlipuje zevní výběžek plexus choroideus ventriculi quarti a vyčnívá z nich zevně do subarachnoidálního prostoru jako tzv. *Bochdalkův* keříček. Pokračováním IV. komory je canalis centralis medullae spinalis, který je velmi úzký a jde v průběhu celé míchy. Dutiny centrálního nervstva obsahují mozkomíšní mok [40, 2, 58]. Celkové schéma mozkových komor je zobrazeno na obrázku 2.4.

## 2.3 Cirkumventrikulární orgány

Cirkumventrikulární orgány jsou ohraničené, lehce vyvýšené okrsky na stěnách III. a IV. mozkové komory. Vyznačují se určitými zvláštnostmi ve stavbě ependymu, přilehlých cév a podložené glie. S výjimkou subkomisurálního orgánu, který má výrazný sekreční charakter, jsou to místa, kde je výrazně pozměněna hematoencefalická bariéra a umožněna výměna různých látek, event. působků mezi krví a mozkomíšním mokem, mokem a nervovou tkání. Prostředníkem výměny látek jsou zde patrně zvlášť upravené ependymové





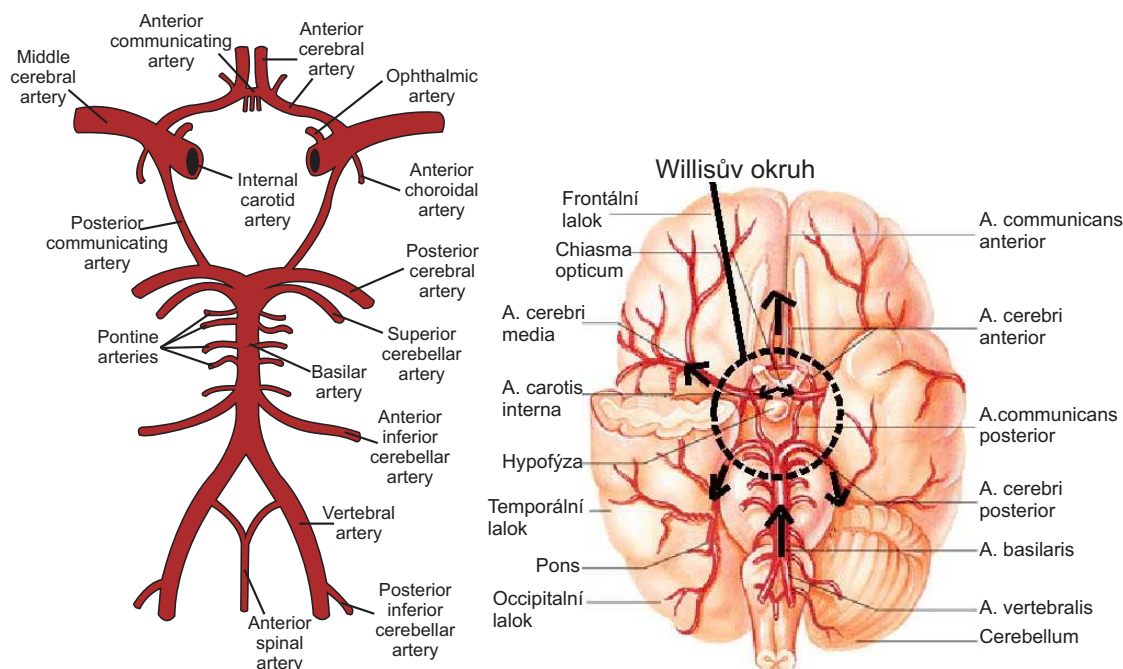
Obr. 2.4: Schéma mozkových komor (převzato z [16]).

tanocyty. Organum **vasculosum laminae terminalis** (tuberculum intercolumnare) je drobná vyvýšenina ve III. komoře mozkové. Je to místo, kde hypothalamické peptidy charakteru liberinů a statinů přecházejí z likvoru do krve. Buňky v tomto orgánu jsou též vybaveny buněčnými receptory pro některé látky obsažené v krvi, např. pro angiotensin II, a hrají proto patrně roli ve vodním hospodářství organismu a v potřebě příjmu tekutin. Organum **subfornicale** - *subfornikální orgán* - je ve III. komoře mozkové asi 1 mm velký, nepárový, do komory vyčnívající útvar. Vzhledem k jeho kontaktu s plexus choroideus se mu přisuzuje význam pro regulaci produkce mozkomíšního moku [40, 36, 58].

## 2.4 Cévní zásobení mozku

Cévní zásobení mozku zajišťují a. vertebralis a konečné větve a. carotis interna. Aa. vertebrales obou stran procházejí otvory krčních obratlů intrakraniálně a vstupují skrz foramen occipitale magnum. Obě se spojují v nepárovou a. basilaris, která se dělí na dvě aa. cerebri posteriores. Vzniká vertebrobasilární spojení. A. carotis interna vstupuje na bazi lební do canalis caroticus a končí bifurkací v a. cerebri anterior a media. Tyto konečné větve a. carotis interna se na bazi mozku spojují přes a. communicans posterior s a. cerebri posterior v circulus arteriorus cerebri - Willisův arteriální okruh, viz obrázek 2.5 [2, 36].

Funkcí tepenného okruhu je vyrovnávání tepových vln z a. vertebralis a z a. carotis interna a udržení rovnoměrného plnění všech tepen vycházejících z okruhu. Tato funkce



Obr. 2.5: Willisův okruh (zdroj - vlevo [64], vpravo [69]).

vyrovnávání tlaků hlavních tepenných systémů je významná zejména při obstrukci některých z přívodních tepen, kdy dojde ke kompenzačnímu rozšiřování tepenných spojek a tvorbě kolaterálních spojků. Nejčastější místo vzniku stenózy je v povodí karotické bifurkace, odstupu *a. carotis interna* a *carotis externa*. V povodí vertebrobasilárním je to místo atlantooccipitálního spojení, kde dochází ke zúžení *a. vertebralis* při záklonu. Při uzavěru tepny ve spodní části Willisova okruhu vzniká významné snížení lokálního průtoku krve mozkem. Kolaterální oběh nestačí nahrazovat tento lokální průtok a dochází k vyplavení odpadních látek, které působí zejména toxicky [40, 2, 58, 36].

Přísun krve do konečného cévního rozvětvení je závislý na perfúzním tlaku. Cerebrální perfúzní tlak (CPP) představuje rozdíl mezi středním arteriálním tlakem (MAP) (= průměrná hodnota systolického a diastolického tlaku) a tlakem intrakraniálních žil (ICP), který je totožný s intrakraniálním tlakem (méně než 1 kPa). Matematicky lze zapsat jako:

$$CPP = MAP - ICP \quad (2.1)$$

K tomu, aby krev protekla kapilárou, je zapotřebí, aby perfúzní tlak dilatoval kapiláru a protlačil erytrocyty o průměru 7-8  $\mu\text{m}$  lumenem kapiláry o něco užším (6-7  $\mu\text{m}$ ) a překonal deformační rezistenci krvinky. Průtok krve mozkem (CBF - mozkový krevní průtok) je přímo úměrný mozkovému perfúznímu tlaku (CPP) a nepřímo úměrný mozkové

cévní rezistenci (MCR), která je dána hlavně odporem mozkových cév a hemereologickými parametry (vlastnosti krve, na kterých se podílí hlavně viskozita, množství a rigidita červených krvinek. Tuto skutečnost můžeme matematicky zapsat jako:

$$CBF = \frac{CPP}{MCR}, \quad (2.2)$$

spolu s rovnicí (2.1) tedy platí:

$$CBF = \frac{CPP}{MCR} = \frac{MAP - ICP}{MCR}. \quad (2.3)$$

Autoregulace je fyziologický stav v mozku, kdy se organismus snaží udržet konstantní hodnotu CBF. Tento průtok není závislý na změnách perfúzního tlaku a je zajišťován především elasticitou kapilár. Pokles perfúzního tlaku je kompenzován vazodilatací v daném regionu mozku. Acidobazická rovnováha ( $O_2$ ,  $CO_2$  a pH) má značný vliv na mozkový průtok - regulace chemicko-metabolická. Acidóza cévní stěny a intersticia (nižší pH a  $CO_2$ ) snižuje periferní rezistenci, dochází k vazodilataci, což zvyšuje perfúzi a odplavení kyselých metabolitů. Snížení perfúzního tlaku pod hranici autoregulace vyvolá snížení mozkového průtoku. Kompenzační reakcí je vzrůst extrakce  $O_2$  z protékající krve - kritická perfúze [2, 36].

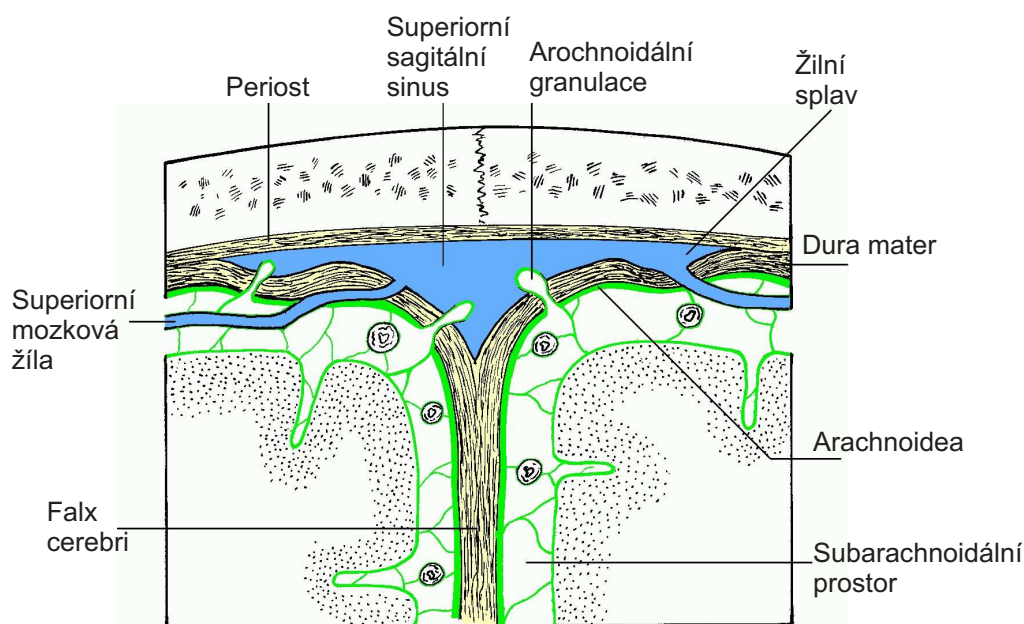
### 2.4.1 Venózní odtok

Z mozku a míchy dochází k rozdílnému odtoku krve. Z mozku je krev odváděna pomocí povrchových a hlubokých žil, které ústí do žilních splavů [62]. Vv. cerebri se sbírají z povrchu mozku a z cévních pletení mozkových komor. Probíhají nezávisle na mozkových tepnách a ústí do sinus durae matris [40]. Odtok krve z mozku se děje většinou skrz vena jugularis interna. Vv. meningeae začínají ze sítí v tvrdé pleně mozkové a sbírají se do žil, které provázejí tepny tvrdé pleny v zevní vrstvě dura mater. Poranění meningeálních žil, stejně jako poranění meningeálních tepen může vyvolat epidurální hematom [40].

Míšní žíly jsou spolu s tepnami uvnitř míchy i na povrchu míchy. Vv. radicales se vlévají do epidurálních žilních pletení (plexus venosi vertebrales externi). Z pletení dále krev odtéká do povodí v. cava inferior. [9, 40, 58, 62].

### Sinus durae matris

Jsou široké žilní splavy probíhající v tvrdé pleně mozkové. Listy tvrdé pleny vyztužují stěny sinusů, které jsou tvořeny jen endothelem. „Sinusy-splavy“, a nikoliv „žíly“, protože chybějí typické vrstvy žilní stěny. V sinusech nejsou chlopně [40].



**Obr. 2.6:** Venózní odtokový systém (zdroj [71]).

Sinus durae matris tvoří dva systémy (sinus sagittalis superior et inferior), které vtékají do v. jugularis interna [40].

Tenké žíly na stěnách mozku slouží jako kompenzační mechanismus při zvětšení intrakraniálního prostoru, kdy dojde ke stlačení těchto cév a vytvoření rezervního prostoru. Krev ze stlačených cév odeče do velkých žil hrudníku. Při mozkové arteriální dilataci se zvýší objem mozkových žil, což je způsobeno zvýšením intravaskulárního hydrostatického tlaku [52]. Další informace o kompenzačních mechanismech jsou popsány v kapitole 4.2.4, strana 29.

## Kapitola 3

# Fyziologie

### 3.1 Liquor cerebrospinalis - mozkomíšní mok

#### 3.1.1 Složení likvoru

Liquor cerebrospinalis vyplňuje komory a subarachnoidální prostor. Přehledně znázorněno na obrázku 3.1. Mozkomíšní mok je čirá, bezbarvá, lehce alkalická tekutina o specifické hmotnosti<sup>1</sup> 1,003 - 1,008. Obsahuje soli podobně jako krevní plasma, stopy proteinů a glukosy, dále jsou v ní ojedinělé deskvamované buňky měkkých plen mozkomíšních a 2-5 Lymfocytů na 1 mm<sup>3</sup>. Ve srovnání s plazmou má méně bílkovin, lipidů a  $Ca^{2+}$  a více  $Cl^{-}$ ,  $Na^{+}$ ,  $Mg^{2+}$ , detailní srovnání viz tabulka Tab. 3.1. Objem všech mozkových dutin, mozku a míchy činí okolo 1600-1700 ml. Celkové množství mozkomíšního moku činí 100-180 cm<sup>3</sup>, průměrně kolem 140 cm<sup>3</sup>, z čehož asi jedna čtvrtina je v dutinách CNS, ostatní objem je kolem CNS v prostoru mezi dvěma měkkými mozkomíšními plenami - spatium subarachnoideum.

Přibližně polovina objemu likvoru se nachází v míšním prostoru a polovina objemu v craniu [52]. Energie potřebná pro neustálou tvorbu likvoru je závislá na aktivitě kyseliny uhličité a sodíkodraslíkové ATPázy. Hodnota pH mozkomíšního moku činí přibližně 7,33 a je udržováno na prakticky konstantní hodnotě i při značných změnách pH plazmy [9, 74, 36].

#### 3.1.2 Tvorba likvoru

*Většina mozkomíšního moku (asi 2/3) se tvoří v komorách mozkových, kam jej produkují telae choroideae (postranních komor, III. a IV. komory). Dále se mozkomíšní mok tvoří*

---

<sup>1</sup>Specifickou hmotností rozumíme relativní hustotu vztahenou k hustotě vody za normálních podmínek.

<i>Látka</i>	<i>Plazma</i>	<i>Likvor</i>	<i>Poměr Plazma/Likvor</i>
Bílkoviny (mg/l)	60 000 - 80 000	200 - 400	200 - 300
Glukóza (mmol/l)	4,4 - 6,7	2,5 - 4,5	1,76 - 1,48
Urea (mmol/l)	3,2 - 6,1	2,0 - 7,0	1,6 - 0,96
Lipidy (mg/l)	4000-9000	10 - 30	400 - 300
$Cl^-$ (mmol/l)	98 - 106	11 - 128	8,9 - 0,83
$Na^+$ (mmol/l)	137 - 147	144 - 152	0,95 - 0,97
$K^+$ (mmol/l)	3,8 - 5,1	2,0 - 3,0	1,9 - 1,7
$Ca^{2+}$ (mmol/l)	2,2 - 2,8	1,1 - 1,3	2 - 2,15
$Mg^{2+}$ (mmol/l)	0,7 - 1,3	2,2 - 2,5	0,32 - 0,52
$HCO_3^-$ (mmol/l)	24 - 35	24 - 32	1 - 1,1
pH	7,4	7,3	$\approx 1$
Osmolalita	289	289	1
Specifická hmotnost	1024 - 1028	1003 - 1008	$\approx 1$
Lymfocyty (/mm <sup>3</sup> )	4000	5	800

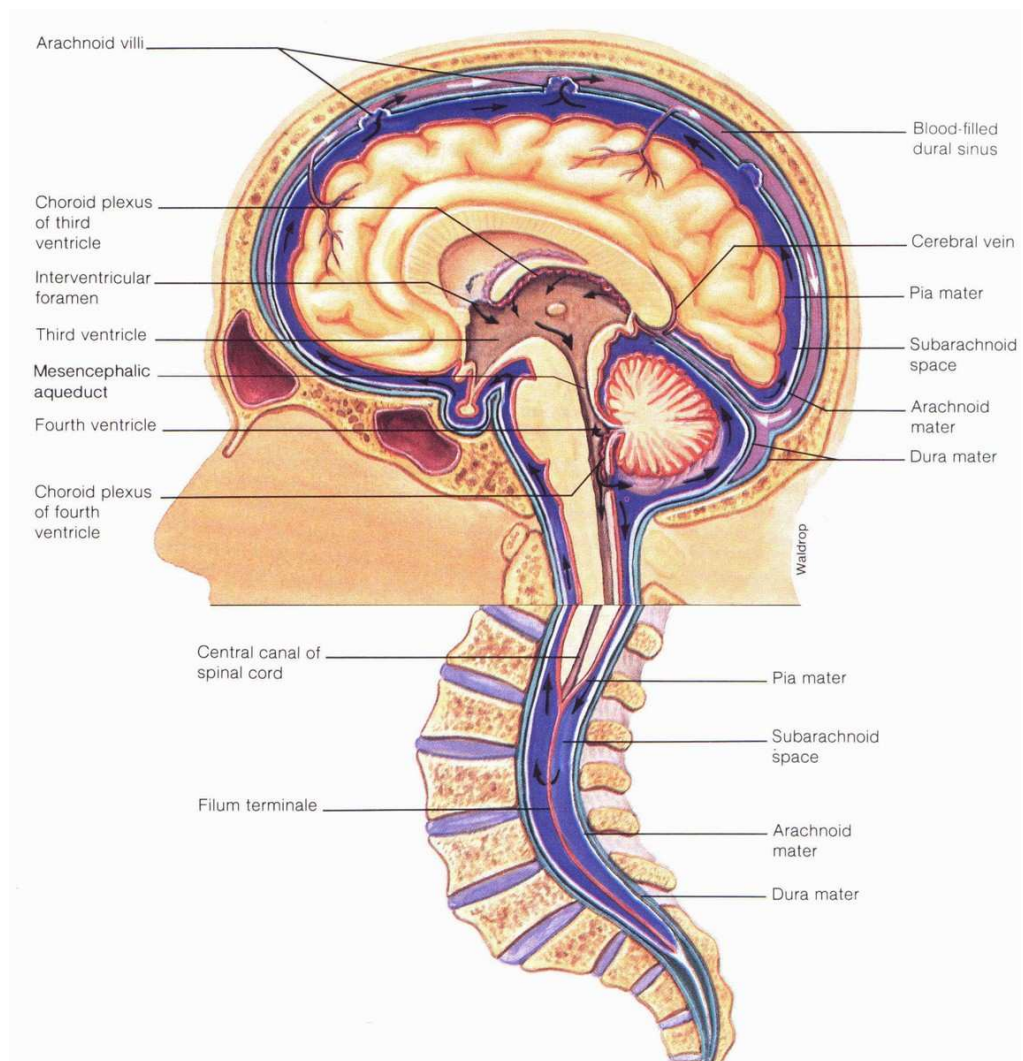
**Tab. 3.1:** Srovnání složení plazmy a likvoru. Převzato z [74].

v ependymální tkáni všech mozkových komor a arachnoidálních membránách. Z části se likvor produkuje mozkovou tkání skrz perivaskulární prostor cév. Celkem vzniká kolem 500 cm<sup>3</sup> likvoru za den [9, 31]. Rychlost tvorby likvoru je závislá na denní době a na věku [55]. Mok protéká z postranních komor do III. komory, z ní cestou aquaeductus mesencephali (aqueductus Silvii) do IV. komory a do centrálního kanálku míšního. Ze IV. komory proudí likvor skrz laterální foramen Luschkae a střední foramen Magendie do cisterny Magna. Tento tok protéká v prostoru za medullou oblongata a vespod mozečku. Cisterna Magna pokračuje do subarachnoidálního prostoru, který obklopuje mozek a míchu. Většina mozkomíšního moku proudí subarachnoidálním prostorem směrem vzhůru skrz arachnoidální klky do sagitálních venózních sinů a venózních sinů mozečku [36, 31]. Culter a spol. ukázali, že rychlost produkce likvoru je konstatní, navzdory zvýšení ICP až na hodnotu 200 mmHg.

### 3.1.3 Sekrece Choroid plexus

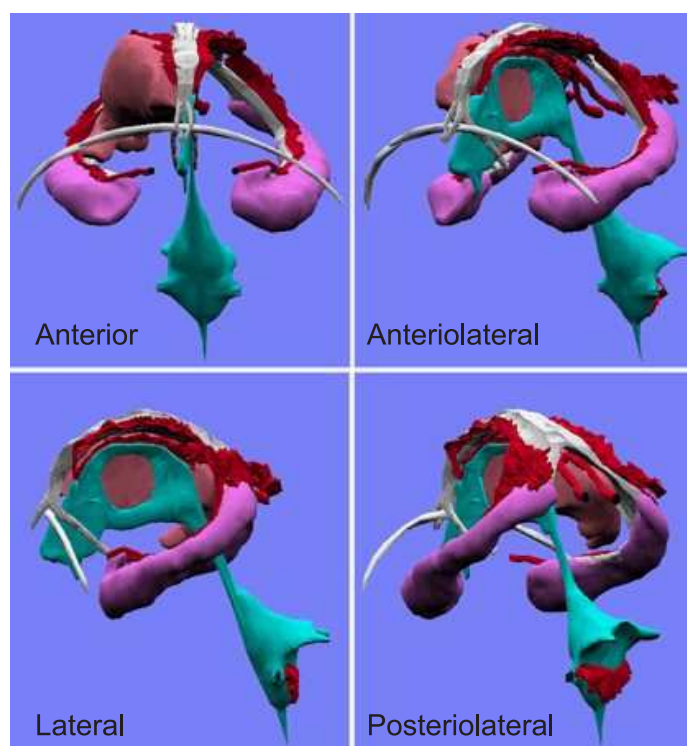
Choroidní plexus je cévní pleteň pokrytá vrstvou epiteliálních buněk. Strukturou stavby se choroid plexus podobá karfiolu [36]. Choroidní plexus se nachází v obou laterálních komorách, v zadní části III. komory a ve stropu IV. komory. Trojrozměrný náhled můžeme vidět





**Obr. 3.1:** Schematický náčrt likvorových prostor v sagitální rovině (převzato z [58]).

na obrázku 3.2. Sekrece tekutiny z choroidního plexu závisí převážně na aktivním transportu sodíkových iontů skrze epiteliální buňky plexu. Sodíkové ionty, které jsou kladně nabitě přitahují záporně nabitě chloridové ionty [9]. Zvýšení těchto dvou hodnot způsobí osmózu chloridu sodného v mozkomíšním moku, což okamžitě způsobí osmózu vody přes membránu a tímto poskytuje sekreci tekutiny. Dále dochází k transportu glukózy do moku a naopak transport draslíku a bikarbonátových iontů z moku do kapilár. Složení likvoru je velmi podobné krevní plazmě. Osmotický tlak a koncentrace sodíkových iontů je téměř totožná jako v krevní plazmě. Chloridové ionty jsou asi o 15% vyšší než v plazmě, draslíkových iontů je asi o 40% méně a glukózy o 30% méně oproti plazmě [74].



**Obr. 3.2:** Trojrozměrný náhled choroidního plexu (zdroj [29]).

### 3.1.4 Reabsorpce mozkomíšního moku

*Ze IV. komory odtéká likvor cestou otvorů v jejím stropu do spatium subarachnoideum.* Do tohoto prostoru je také zčásti produkován, a to laterálními úseky tela choroidea ventriculi quarti, které jakožto tzv. Bochdalkovy keříky vyčnívají do subarachnoidálního prostoru skrze aperture laterales ventriculi quarti. Přítomnost tekutiny rozšiřuje spatium subarachnoideum a tiskne jeho vnější list - makroskopicky arachnoideu - k zevní



tvrdé pleně [36]. Z místa, kam se mok stropem IV. komory dostane, pokračuje pak cirkulace likvoru v subarachnoideovém prostoru. *Úměrně produkci je pak mok vstřebáván do žil* na povrchu CNS a jimi se dostává v páteřním kanálu do plexus venosi vertebrales interní, v lebce do sinus durae matris, nejvíce do sinus sagittalis superior [9]. Na vstřebávání likvoru se podílejí i výběžky arachnoidey, které se z ní vychlipují pod endothel sinus sagittalis superior a do přilehlých partií temenních kostí - *granulationes arachnoideae*. Mikroskopicky mají arachnoidální klky tvar prstenců. Rovnováha vstřebávání a tvorby je při tlaku 1 kPa. Reabsorbce probíhá pomocí tlakového gradientu mezi CSF a žilním řečištěm. Produkce a vstřebávání likvoru je u zdravého jedince přímo úměrná. Co se týče tlaku a objemu je systém CSF v rovnováze. Pokud dojde ke zvýšení ICP (např. obstrukcí), rychlost absorpce likvoru se také zvýší a zákonitě nový objem likvoru v intrakraniu bude menší. Tuhá mozková tkáň bude mít vliv na graf závislosti CSF tlaku a objemu [52]. Absorpci mozkomíšního moku dále napomáhá onkotický tlak plazmatických proteinů, protože v likvoru je za fyziologických poměrů velmi nízká koncentrace bílkovin [31, 74].

### 3.1.5 Perivaskulární prostor a jeho funkce

Velké artérie a žíly leží na povrchu mozku, ale jejich konce pronikají dovnitř mozkové tkáně a nesou s sebou vrstvu pia mater. Prostor, který vzniká mezi cévami a přilnutou piou se nazývá perivaskulární prostor [74]. Tento prostor se nachází v mozkové tkáni všude tam, kde prochází jak tepny tak žíly. Tak jako všude jinde v těle, tak i v mozku malá část proteinů prosakuje ven z mozkových kapilár do interstickálního prostoru mozku. Nadbytek proteinů spolu s mozkomíšním mokem odtéká do subarachnoidálního prostoru a jsou absorbovány přes arachnoidální klky do velkých mozkových žil. Perivaskulární prostor, je vlastně místo kde dochází k odplavení škodlivých látek jako např. některé infekce. Proto je perivaskulární prostor označován jako součást lymfatického systému [36].

### 3.1.6 Ochranná funkce mozkomíšního moku

Likvor v subarachnoidovém prostoru má dále *funkci mechanické ochrany CNS*, neboť podle Archimedova zákona nadlehčuje mozek, který v likvoru vlastně plave [40] a chrání jej před mechanickými nárazy, popřípadě údery do hlavy. Tato funkce je velmi významná, uváží-li se, že mozek o hmotnosti 1500 g tlačí na bazi lebeční silou odpovídající hmotnosti kolem 50 g. Likvor dále vyrovnává změny objemu mozkové tkáně a změny naplně cév [74, 36].

### 3.1.7 Funkce lymfatického systému

Protože mozkomíšní mok komunikuje (stěnami komor) s extracelulárními prostory tkáně CNS, vstřebává se do žil a podél cév a nervů a obaly CNS komunikuje s vazivovými strukturami, jejichž prostřednictvím se dostává i do mizních cév [74]. Cirkulace mozkomíšního moku bývá považována za obdobu mizního systému v jiných orgánech [36]. Pokusně bylo prokázáno, že malé množství likvoru může odtékat i perineuriem nervů a dostávat se pak do mizních uzlin [9].

## 3.2 Systém mozkových bariér

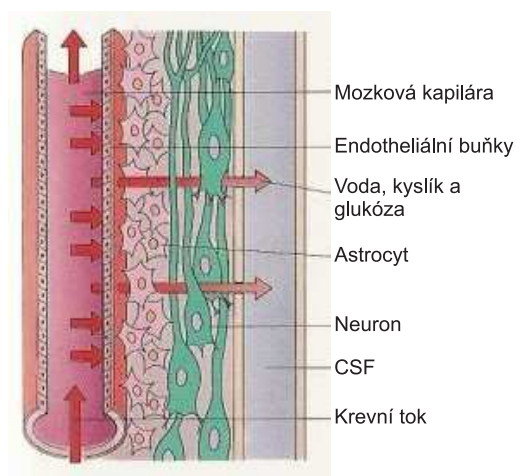
Likvor má své *funkce v metabolismu CNS*. Komorový likvor je ve spojení s mezibuněčnými prostory CNS průchodnými mezibuněčnými štěrbinami ependymu komor. Existuje však bariéra mezi cévním řečištěm v CNS a likvorem, takže jen malé molekuly projdou touto bariérou. Proteiny, jiné velké molekuly a molekuly cizích látek jsou zadržovány v krvi vlivem úpravy spojení endothelových buněk [9]. Bariéra je v některých místech mozkových komor pozměněna a ependym těchto míst zprostředkovává zvýšené selektivní pronikání určitých látek. Látky z krve nepřestupují do nervové tkáně přímo, ale přes systémem bariér [74], viz obrázek 3.3, 3.4.

### 3.2.1 Hematoencefalická bariéra

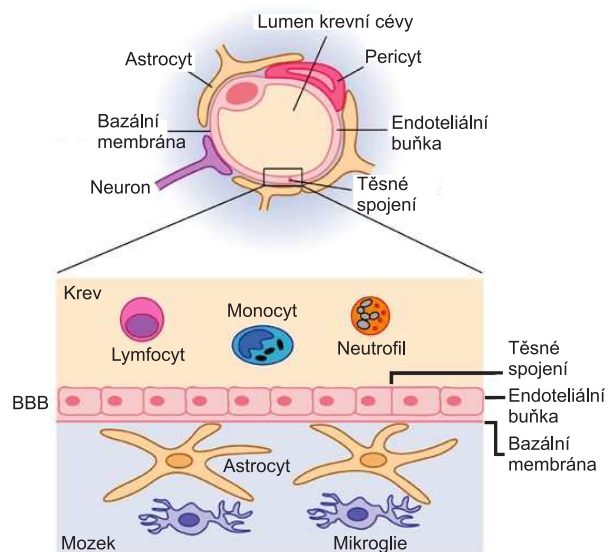
Bariéra mezi krví a nervovou tkání. Náhled na obrázku 3.3. Strukturálním podkladem je systém céva - astrocyt - neuron. Endotelie mozkových kapilár jsou těsně spojeny „tight junctions“ nemají fenestraci, což také znemožňuje průnik molekul jinudy, než transportem přes membrány endotelií [31]. Mají velice těsný kontakt s astrocyty, které vytváří v celém průběhu kapilár jakýsi val. Z těchto strukturálních podkladů vyplývají i funkční změny. Aktivnější transport ve směru mozek - krev, nemožný prostup látek s velkou molekulou. Transport látek hematoencefalickou bariérou se uskutečňuje prostou difúzí (např. kyslík, oxid uhličitý, voda) a aktivním transportem (např. D-glukóza, laktát, l-tyrozin). Detailně zobrazeno na obrázku 3.4 [74, 2].

### 3.2.2 Hematolikvorová bariéra

Bariéra mezi krví a mozkomíšním mokem. Morfologickým podkladem je plexus choroideus. Jeho kapiláry jsou více prostupné než kapiláry hematoencefalické bariéry, a to přesto, že mají těsné spojení (tight junction). Vzájemné spojení buněk je permeabilnější



**Obr. 3.3:** Nákres hematoencefalické bariéry (zdroj [70]).



**Obr. 3.4:** Mikroskopický přestup látek přes hematoencefalickou bariéru (BBB - Blood Brain Barrier). Zdroj [61].

zejména pro nízkomolekulární látky. Mají fenestrace ve stěně kapilár a uvnitř endotelu jsou mikrovezikuly, což umožňuje aktivnější transport než v typických mozkových kapilárách. Vyšší permeabilita je důležitá pro tvorbu likvoru v plexus choroideus. Na druhé straně je tato oblast určitým „slabým místem“, kde může být hematoencefalická bariéra poměrně snadno narušena [74].

### 3.2.3 Likvoroencefalická bariéra

Bariéra mezi likvorem a nervovou tkání. Existence strukturálního podkladu likvoroencefalické bariéry je diskutabilní. Jediným nesporným znakem jsou relativně úzké extracelulární prostory mezi jednotlivými buňkami v CNS a jejich výběžky [9, 74].

## Kapitola 4

# Dynamika toku mozkomíšního moku

Mozkomíšní mok (likvor, CSF) se nachází ve všech dutinách centrálního nervstva a v subarachnoidálním prostoru. Pohyb likvoru v těchto prostorách je určen mnoha různými vlivy – místem jeho vzniku a absorpce, fyzikálními vlastnostmi těchto dutin, tlakovými gradienty, srdečním a dechovým cyklem atd. Obecně je tento pohyb velmi složitý a popis hydrodynamiky není matematicky jednoduchý. Je proto třeba sestavit přibližné fyzikální modely, které více či méně dobře odráží realitu takto komplexního biologicky fyzikálního systému. Jedním z modelů je tzv. kompartmentový model, kde jsou matematicky popsány jednotlivé části systému a jejich vzájemné vztahy, které pak tvoří výsledný dynamický model [58].

Nicméně i v případě takto složité dynamiky pohybu lze vysledovat a popsat určité typické vlastnosti chování pohybu CSF, zejména pulzace způsobené srdečním cyklem [30, 65, 66, 67, 68]. Navíc lze dále pozorovat vliv dechového cyklu na tyto pulzace CSF, což bude naším hlavním tématem v následující práci.

### 4.1 Historie popisu dynamiky CSF

Dříve než přistoupíme k popisu dynamiky toku CSF podle současných znalostí, není od věci stručně popsat historický vývoj této problematiky.

Poprvé mozkomíšní mok (*cerebrospinal fluid* – CSF, likvor) popsal v roce 1774 Cotugno [15] jako zvláštní tělní tekutinu uvnitř mozkových komor. Dostatečný celkový popis komorového systému a subarachnoidálního prostoru provedl Magendie [49] v roce 1825. V roce 1854 Faivre [25] určil, že CSF se tvoří v choroidním plexu a o 10 let později Key

a Retzius [41] vyslovují hypotézu, že likvor se absorbuje v arachnoidálních (Pacchioniho) granulacích. Teprve až v roce 1886 Knoll [44] uvádí na základě svých experimentů na zvířatech, že tlak likvoru není konstantní, ale závisí na dalších okolnostech, zejména pak na srdeční činnosti a dýchání, což se později potvrdilo i na lidech [7, 8].

Nicméně teorie o produkci, absorpci a toku CSF mimo komorový systém vykazovaly řadu neshod a objevovaly se práce, které prokazovaly, že likvor je produkován a vstřebáván mimo místa určená danými hypotézami [42].

Všechny doposud uvedené hypotézy popisující tok likvoru však nemohly být prokázány, protože do roku 1964 je nebylo možno experimentálně ověřit jinak než měřením tlaku likvoru. Roku 1964 totiž Di Chiro přichází s novou metodou ke studiu proudění CSF známou jako radionuklidová cysternografie a konstatoval, že v pohybu CSF hraje hlavní roli tzv. ustálené proudění *bulk flow*:

#### 4.1.1 Teorie ustáleného toku (angl. *bulk flow theory*)

Podle této teorie proudí mozkomíšní mok z místa produkce v choroidním plexu do místa absorpce v arachnoidálních (Pacchioniho) granulacích. Hnací silou toku je tlakový gradient směřující z místa produkce CSF do místa jeho absorpce. Princip modelu *bulk flow* je názorně zobrazen na obrázku 4.1-a.

Patologické stavy (jako např. hydrocefalus, viz kapitola A.5) jsou pak v rámci této teorie vysvětlovány jako porucha rovnováhy mezi produkcí a absorbcí CSF. Dále pak obstrukce CSF toku uvnitř resp. mimo ventrikulární systém v rámci této teorie způsobuje obstrukční resp. komunikační hydrocefalus a intrakraniální tlak je závislý na rovnováze mezi produkcí a absorbcí CSF. Vysvětlení hydrocefalu v rámci *bulk flow* teorie je tedy „snadné a názorné“.

Jak již bylo řečeno v roce 1964 přichází Di Chiro [12] s prvním experimentálním nástrojem radionuklidovou cysternografií. Di Chiro prokázal pohyb moku a našel maximum akumulace radioizotopů v oblasti granulací 24h po radionuklidové cysternografii [13]. Aby vysvětlil stejně rychlý transport radionuklidů z bederní části do hlavy a zpět, zavedl obousměrný tok (do zadní části kraniospinálního systému umístil tok směrem dolů, do přední části pak tok směrem nahoru), viz detailně obrázky 4.1-a.

Ve skutečnosti se však později ukázalo, že 24h maximum koncentrace isotopu v konvexitě a lumbosakrální oblasti určuje místa, kde dochází k obratu CSF toku a klasická interpretace, že k pohybu radioisotopu v subarachnoidální oblasti dochází pomocí ustáleného toku je mylná [34, 31].

Také se ukázalo, že tato teorie nelze použít k vysvětlení dalších jevů. Zejména nebylo

možné dát *bulk flow* teorii do souladu s následujícími pozorovanými fakty:

- Pacchioniho granulace se nevytvoří u dětí dokud nedojde k uzavření fontanel.
- Radioaktivně označený albumin se objeví v krvi do několika minut po jeho lumbální injekci do CSF.
- 80-90% injektovaného radioisotopu je absorbováno v páteřním kanále.
- Pozdější maximum koncentrace isotopu je také přítomno v lumbosakrální oblasti [30, 35].

Později bylo dále jasně prokázáno, že absorbce moku se děje všude v kapilárách CNS a ne pouze v Pacchioniho granulacích [31, 34, 12] a tudíž *bulk flow* teorie nemůže být úplně správná. Přesvědčivý důkaz o tomto faktu poprvé podal Dandy [20], když injektoval barevný trasovač (*tracer*) do durálního vaku a měřil jeho vylučování v moči a tím jasně prokázal, že absorbce CSF je difúzní proces, který se děje všude v kapilárách CNS. Z tohoto je pak zřejmé, že absorbční kapacita kraniálního subarachnoidálního prostoru převyšuje produkci CSF a tak nemůže být pomocí *bulk flow* teorie vysvětlen např. komunikační hydrocefalus (detailněji viz sekce A.5).

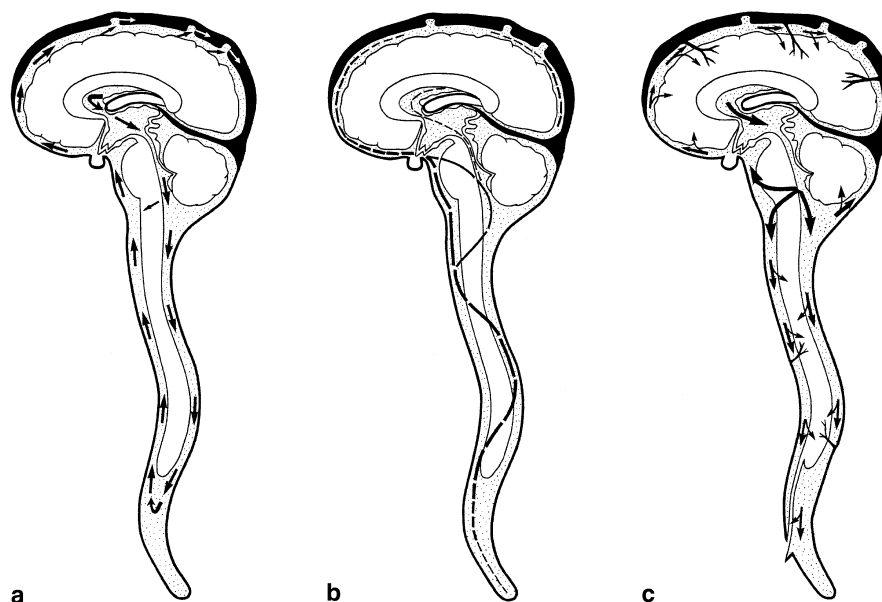
Další patologií, kterou nelze v rámci této teorie vysvětlit je normotenzní hydrocefalus (NPH - Normal Pressure Hydrocefalus) [75], který u svých pacientů popsal Hakim [37]. Další snahy tedy vedly k překonání omezeného rámce *bulk flow* teorie a s příchodem moderních neinvazivních technik bylo umožněno další studium pohybu CSF, zejména pak jeho časové dynamiky.

#### 4.1.2 Moderní pohledy na dynamiku toku CSF

Umožnění dalšího studia toku CSF přinesly zejména moderní zobrazovací neinvazivní metody jako je ultrazvuk, magnetická rezonance (MRI), radionuklidová cisternografie atd.

Pomocí těchto moderních metod (hlavně MRI) Greitz znovu objevil [30, 33], že mozkové kapiláry absorbují CSF (viz obrázek 4.1-b,c). Tento fakt byl dále potvrzen dalšími výzkumníky použitím různých CSF tracerů [78]. Většina současných studií se také shoduje na tom, že mozkomíšní mok může být produkován a absorbován kdekoli v celém kraniospinálním systému [30, 9], viz obrázek 4.2.

Stále větší význam byl pak přikládán dynamice pohybu CSF a studiu vlivu, které tuto dynamiku ovlivňují. Ukazuje se zejména, že pohyb moku se děje pulzně (tzv. *pulzační tok*). Ustálený tok, pak představuje pozadí pro tento výraznější a dynamičtější pulzní charakter



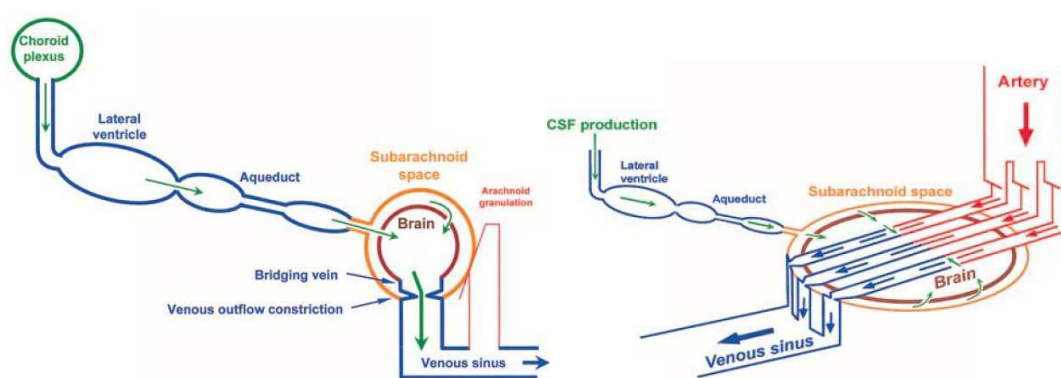
**Obr. 4.1:** Na obrázku je zobrazen model pohybu moku - **a)** Model ustáleného toku, **b,c)** Moderní pohled na teorii pohybu CSF podle současných znalostí.

**a)** CSF je produkován v choroidním plexu a poté se pohybuje ustáleným tokem do arachnoidálních granulací ve venózních sinech, kde je absorbován.

**b)** Zde je dominantní pulzační tok CSF, který je zodpovědný za transport CSF, který se děje míšením způsobeným intrakraniální arteriální pulzací. Délka segmentu čárkované linky ukazuje amplitudu rychlosti toku CSF. V oblasti přechodu intrakrania a páteřního kanálu je rychlý CSF tok naopak v oblasti horního a dolního konce subarachnoidálního prostoru je rychlost toku malá. Kaudální systolický a kraniální diastolický CSF tok v páteřním kanále sleduje jednu hlavní trasu podél spinálních konvexit.

**c)** Zde je pro názornou ilustraci silně zvýrazněn minutový ustálený tok CSF. Tloušťka šipek vyjadřuje velikost ustáleného toku, který klesá v obou směrech z foramen magnum. CSF je absorbován kapilárami všude v centrálním nervovém systému.

Převzato z [32].



**Obr. 4.2:** Moderní pohled na CSF cirkulaci a její vztah k cirkulaci mozkové krve. Vlevo: Mozkové kapiláry absorbují CSF. Vpravo: Příspěvek absorbce CSF je minimální vzhledem k majoritnímu podílu filtrace a absorbce vody skrz mozkové kapiláry. Tlak CSF je regulován filtrací a absorbcí tekutiny v kapilárách. Kapiláry regulují tlak CSF, tak že má o něco vyšší tlak. Tento přetlak pak způsobuje mírné zaškrcení žilních výstupů, což vysvětluje okamžitý pokles tlaku z přemostňujících cév do venózních sinů. Toto zaškrcení žilních výstupů a tím tedy zvýšený výtokový žilní odpor napomáhá roztažení proti proudu výše umístěným mozkovým žilám a kapilárám. Tímto způsobem je zajištěn konstantní mozkový krevní průtok (CBF) v průběhu celého srdečního cyklu. Převzato z [32].



proudění. Co se týče historického vývoje poprvé hypotézu o dominantním pulzačním toku CSF představil a pomocí MRI měření potvrdil Bergstrand v roce 1985 [10]. Nicméně hypotézy o pulzačním charakteru toku CSF byly zmiňovány již předtím [21].

Další studie pak ukazují na výrazný vliv srdeční činnosti na pulzní chování toku CSF. Problematika vlivu srdeční činnosti je v současné literatuře poměrně dobře zpracována a pro její studium jsou zejména vhodné srdečním signálem spínané MRI měření - viz [30, 34, 9, 31, 32, 58, 73].

Vzhledem k tomu, že experimentální studium dynamiky není jednoduché, bylo by výhodné a účelné sestavit matematický model kraniospinální oblasti, který by dokázal simulovat dynamiku pohybu CSF. Marmarou v roce 1975 popsal základní fyzikální vlastnosti kraniospinálního systému jako je poddajnost a odtokový odpor [50]. Na základě znalosti těchto parametrů pak sestavil matematický model. Na Marmaroua pak navazují další autoři, kteří se snaží popsat hydrodynamiku mozkomíšního toku pomocí matematických modelů [73, 58].

## 4.2 Základy popisu dynamiky CSF

V pochopení dynamiky CSF a vlivů dalších systémů na její chování hrají roli zejména některé základní mechanismy a principy, které zde stručně popíšeme.

### 4.2.1 Monroe-Kellie doktrína

Zásadní význam pro dynamiku CSF má tzv. *Monroe-Kellieho* doktrína. Ta určuje vztahy mezi jednotlivými objemovými komponentami intrakrania. Předpokládáme, že intrakranium je zcela rigidní a jeho celkový objem se tudíž nemůže měnit a je konstantní. Celkový objem intrakrania je tvořen čtyřmi hlavními objemovými komponentami – mozek, CSF, arteriální a žilní krev. Součet objemů těchto komponent tedy zůstává stále konstantní a proto jakékoliv zvýšení objemu jedné z komponent způsobí odpovídající snížení objemu (tj. např. jejich odtok z intrakrania) ostatních komponent. Monroe-Kellie doktrína není v podstatě nic jiného, než důsledek nestlačitelnosti tekutin [9, 67, 31].

Označme celkový objem intrakrania  $V_c$ , objem mozku  $V_{brain}$ , objem arteriální krve  $V_{ab}$ , objem žilní krve  $V_{vb}$  a objem likvoru  $V_{CSF}$ . Monroe-Kellieho doktrínu pak lze matematicky zapsat jako [1]:

$$\Delta V_c = \Delta(V_{ab} + V_{vb} + V_{brain} + V_{CSF}) = 0. \quad (4.1)$$

Tedy např. přítok arteriální krve do mozku je kompenzován jednak žilním odtokem a dále přesunem CSF do páteřního kanálu, který je umožněn díky jeho vyšší poddajnosti,

tedy (pokud zanedbáme změnu objemu mozku  $\Delta V_{brain} \approx 0$  nebo pokud  $\Delta V_{brain} \ll \Delta V_{ab}$ , můžeme tuto skutečnost zapsat jako:

$$\Delta(V_{ab}) = \Delta(V_{vb} + V_{CSF}). \quad (4.2)$$

#### 4.2.2 Poddajnost intrakraniálního systému

Poddajnost<sup>1</sup> je další pojem, který hraje v dynamice CSF významnou roli. Poddajnost uzavřeného fyzikálního systému představuje vztah mezi objemovou odezvou na změnu tlaku v systému. Matematicky poddajnost  $C$  je vyjádřena vztahem:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}, \quad \text{přesněji} \quad C = \frac{dV}{dP}, \quad (4.3)$$

kde  $\Delta P$  je změna tlaku a  $\Delta V$  tomu odpovídající změna objemu.

Poddajnost je tedy pro daný systém dynamická veličina a její hodnota se mění spolu se stavem systému<sup>2</sup>, viz obrázek 4.3. Na poddajnost lze také v podstatě pohlížet jako na schopnost roztažitelnosti (elasticity) daného systému, v našem případě zejména kraniospinálního systému a jeho částí.

Poddajnost hraje v dynamice CSF důležitou roli, zejména v případě přenosu pulzních tlakových vln z jednoho systému do druhého. Pokud jeden systém generuje pulzní tlakové vlny (např. srdce, které funguje jako generátor tlakových vln, které se dále přenášejí arteriálním systémem do mozku), hraje poddajnost druhého systému, který tyto vlny „absorbuje“ důležitou roli v celé dynamice [1, 9, 30, 31, 68, 65, 67, 73].

Je dobré si uvědomit, že v případě téměř absolutně nepoddajného systému se tlaková vlna tímto systémem šíří přibližně rychlostí zvuku (ve vodě je např. rychlost zvuku přibližně 1497 m/s při 25°C, [23]). Rychlost přenosu pulzní tlakové vlny je díky poddajnosti cév přibližně pouhých 5m/s [32].

Poddajnost durálního vaku je vyšší než poddajnost intrakrania (pokud nepočítáme mozkovou tkáň). Je to dáno tím, že žilní pleteně (plexus venosi vertebrales interni) jsou přímo propojeny se systémovými žilami. Při přesunu likvoru do durálního vaku dojde k vyprázdnění žilních pletení a tím k dostatečnému uvolnění prostoru pro přitékající likvor. V opačné fázi, kdy je v intrakraniu podtlak, pak poddajnost (elasticita) okolní tkáně v durálním vaku (žil epidurálního vaku) pomáhá ke zpětnému toku likvoru. Intrakraniální hydrodynamika je tak závislá na poddajnosti durálního vaku a stlačitelnosti výstupů přemostujících žil.

<sup>1</sup>Také se nazývá kapacitance, anglicky *compliance*

<sup>2</sup>Matematicky je derivací  $V - P$  křivky, což je závislost objemu systému na jeho tlaku  $V = f(P)$

### 4.2.3 Windkessel mechanismus

Windkessel mechanismus je termín, který slouží k popisu efektu absorpční schopnosti velkých artérií při příchodu tlakové vlny. Windkessel v němčině znamená *elastický rezervoár*. Stěny velkých artérií obsahují elastická vlákna, což jim umožňuje se při zvýšení tlaku (tj. příchodu tlakové vlny při systole) roztáhnout, a tak transformovat kinetickou energii tlakové vlny a uložit ji v podobě elastické energie do pnutí arteriální stěny. Tato elastická energie je poté uvolněna při diastole a je použita k udržení konstantního kapilárního toku. Windkessel mechanismus tímto způsobem tedy transformuje pulzační arteriální tok na kontinuální a téměř plynulý kapilární tok. Přítomnost intrakraniální poddajnosti je tak nutnou podmínkou pro funkci Windkessel mechanismu, protože tímto způsobem je v podstatě přímo přivedený objem krve do mozkových artérií při systole převeden přes CSF do žil a páteřního kanálu a tak tento objem „obchází“ mozek a jeho kapiláry. Tento fakt hraje velmi důležitou roli v intrakraniální dynamice a pak také při vysvětlení chronického a komunikačního hydrocefalu [32] - viz také v kapitole A.5, strana 81.

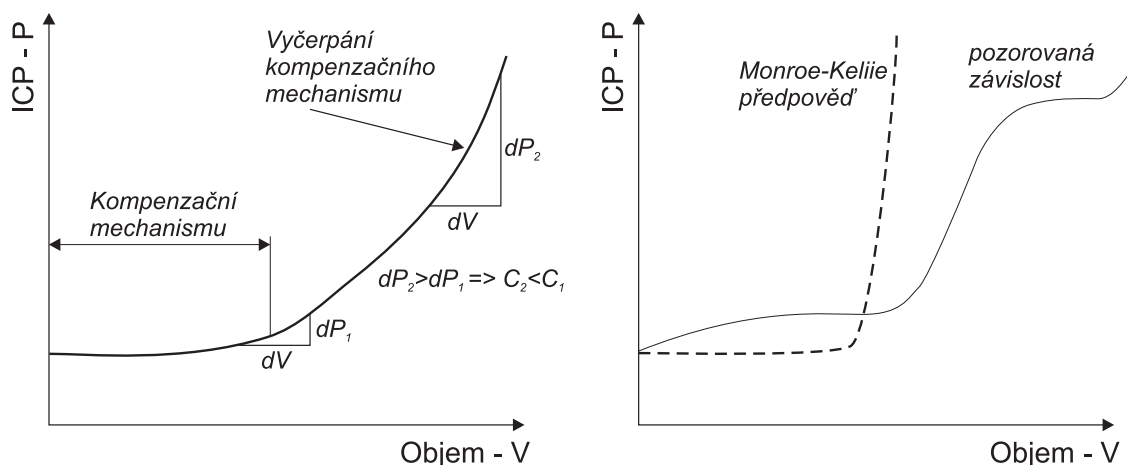
### 4.2.4 ICP, obsazení intrakraniálního prostoru a kompenzační mechanismus

Pro různé účely (např. anesteziologii) je velmi významné určit stupeň obsazení intrakraniálního prostoru mozkomíšním mokem [52]. Přestože bylo vykonáno mnoho studií na téma souvislosti ICP a obsazení intrakraniálního prostoru likvorem, není jednoduché z měření ICP určit stupeň obsazení.

Důvodem je existence kompenzačního mechanismu tak jak jej vysvětluje Monroe-Kellieho dogma (viz strana 27) - pokud dochází k utlačování intrakraniálního prostoru (např. se zvětší mozek v důsledku otoku apod.) je toto kompenzováno odtokem CSF do spinálního subarachnoidálního prostoru a žilní krev je vytlačena do velkých žil hrudníku, nedojde tedy k výraznému zvýšení ICP. ICP pouze vzroste pokud bude tento kompenzační mechanismus vyčerpán (tj. z intrakrania nemůže nikam odtéci další CSF nebo žilní krev). Nicméně při zvýšení ICP, produkce moku zůstane stejná, ale zvýší se absorpce CSF (viz sekce 4.2.5) a po čase se ustanoví nová rovnováha avšak objem CSF v intrakraniu je nyní menší.

Bylo také ukázáno, že v případech velkého zvýšení ICP, který zákonitě dle rovnice (2.3) sníží cerebrální perfúzní tlak CPP, dochází pomocí autoregulačního mechanismu (viz kapitola 2.4, strana 13) k rozšíření mozkových kapilár (tj. snížení MCR), aby byl zachován mozkový krevní průtok (CBF) a tímto je celá situace ještě horší, neboť díky tomu dojde k dalšímu zvýšení ICP.

V situaci, kdy dojde k výraznému omezení výše zmíněného kompenzačního mechanismu, tj. objemový podíl moku v intrakraniu je malý, pak je zřejmé, že poddajnost intrakraniálního systému se výrazně sníží a dle rovnice (4.3) je zřejmé, že v tomto stavu bude odpovídat dané změně objemu  $dV$  výrazně větší nárůst ICP o hodnotu  $dP_2$ , než by tomu bylo normálně  $dP_1$  – viz obrázek 4.3.



**Obr. 4.3:** Vlevo: Schematické znázornění závislosti tlaku ICP na objemu mozku (tj.  $P$ - $V$  křivka). Je také znázorněn výpočet poddajnosti ve dvou bodech křivky, tj.  $C_1 = dV/dP_1$  v ploché části křivky a v bodě  $C_2 = dV/dP_2$  ve strmé části křivky. Je zřejmé, že poddajnost  $C_2 \ll C_1$ . Strmá část tedy představuje oblast vyčerpání kompenzačního mechanismu, kdy poddajnost intrakrania značně klesá. Danému přírůstku objemu mozku  $dV$  odpovídá mnohem větší nárůst ICP  $dP_2$ , než by bylo za normálních podmínek, kdy je kompenzační mechanismus v pořádku. Vpravo: Znázornění rozdílu mezi predikovanou křivkou podle Monroe-Kellieho doktríny a reálně pozorovanou křivkou při studiu zvířat (schematicky překresleno z [52]).

Dané zvýšení tlaku  $dP$  pomocí injekčně vpraveného objemu  $dV$  je nazýváno „objemově tlaková odezva“ (VPR - Volume Pressure Response). Studie ukazují, že při zvýšeném arteriálním tlaku se zvýší VPR a existuje zde lineární vztah mezi VPR, arteriálním krevním tlakem a mozkovým krevním tokem (CBF). Na VPR a ICP má také vliv hyperventilace a mannitol – obojí snižují jak ICP tak VPR nicméně na intrakraniální kompresi má pozitivnější efekt mannitol než hyperventilace [52]. Měření ICP a VPR tedy celkově poskytuje užitečné informace o míře obsazení intrakraniálního prostoru.

#### 4.2.5 Tlak mozkomíšního moku a jeho regulace

Normální tlak cerebrospinální tekutiny (CSF) v horizontální poloze je v průměru 130 milimetrů vody (10 mmHg). Normální rychlost tvorby moku zůstává téměř konstantní a tedy změny v produkci moku hrají velmi zřídka roli v kontrolním mechanismu řízení tlaku CSF. Naopak důležitá je funkce arachnoidálních klků, které fungují jako propustné ventily a umožňují likvoru a jeho obsahu téci rychle do krve venózních sinů. Současně funkce klků nedovolí, aby krev tekla zpět opačným směrem.

Pokud je tlak CSF asi o 1,5 mmHg vyšší než tlak krve ve venózních sinech tyto „ventily“ se otevřou a likvoru je umožněno téci do krve. Jestliže se tlak likvoru zvýší, systém ventilů se adaptuje (rozšíří) tomuto navýšení. Proto se za normálních podmínek tlak CSF téměř nikdy nezvýší o více než pár mmHg oproti tlaku ve venózních sinech. Naopak u některých onemocnění dochází k bloádě klků, což znemožňuje odtok likvoru. Bloádu způsobují např. částice látek, fibroma nebo nadbytek krevních buněk. Bloáda následně může vyústit ve zvýšení ICP [1, 31, 74, 36].

### 4.3 Současné metody pro zkoumání dynamiky toku CSF

Jako hlavní metoda pro zkoumání pohybu CSF (jak kvalitativně tak kvantitativně) v souvislosti se srdeční činností a respirací se zejména používá magnetická rezonance (MRI). MRI je zobrazovací metoda využívající kvantové vlastnosti protonů - tzv. spinu, díky kterým mají protony vlastní magnetický moment. Toho lze využít a pomocí externího magnetického pole lze určité atomy (nejčastěji vodík resp. jeho proton) ve tkáni přivést do určitého žádoucího stavu (např. pomocí RF vlny) a poté elektricky detekovat změnu (tzv. relaxaci) tohoto stavu. Protože tato „změna“ probíhá různě rychle v různých tkáních, můžeme takto získanou informaci převést na obraz, ve kterém jsou odlišeny jednotlivé tkáně. Princip MRI je jednotný, nicméně podle způsobu excitace atomů a podle typu měření změny stavu existuje mnoho různých variant MRI<sup>3</sup>

Ve většině případů se pomocí MRI získají data v podobě sekvence obrázků (data se vždy měří v určitém řezu resp. rovině), tak jak jdou v čase za sebou. Z takto získaných dat lze pak získat informace o toku v dané části obrázku<sup>4</sup>. U MRI metody se uvádějí důležité parametry:

- TR - perioda měření nebo-li opakovací čas (*repetition time*). Tento čas udává, jak rychle daná MRI metoda naměří dva po sobě jdoucí obrázky, tj. časové rozlišení

<sup>3</sup>Např. difúzní MRI, funkční MRI (fMRI), SWI, Multi-nukleární MRI a další.

<sup>4</sup>Tzv. oblast zájmu - ROI (angl. Region Of Interest).

metody.

- TE - echo čas (echo time), tj. čas mezi excitačním pulsem a detekovaným MRI signálem.
- Rozlišení obrázku v pixelech, např. 256x256, které udává prostorové rozlišení MRI.
- Tloušťka řezu vrstvy (roviny), ve které se sledují data. Typicky 2-5mm [66, 43, 38].

V případě zkoumání toku CSF, se využívá toho, že protony obsažené v CSF (tj. atomy vodíku v molekulách vody) jsou excitované v dané rovině (tj. uvedené do žádoucího stavu) a podle toho jak rychle a jakým směrem CSF proudí, tuto rovinu opustí resp. do ní přitečou – a právě tuto změnu je MRI schopné detekovat a tudíž jsme schopni získat informaci o rychlosti a směru toku.

### 4.3.1 MRI metody pro studium vlivu srdeční činnosti

#### ECG-gated a fázově-kontrastní MRI metody

Mezi prvními kdo použili MRI metodu ke zkoumání vlivu srdeční činnosti na tok CSF byli Schroth a Klose [66], kteří použili tzv. FLASH MRI<sup>5</sup> ECG-gated metodu s použitím tzv. gradientních echo sekvencí<sup>6</sup>.

Aby se určila velikost a směr toku CSF je potřeba při použití této metody zaznamenat jak amplitudu tak fázi MRI signálu. Metodu lze nastavit tak, že signál MRI je maximální pokud je směr toku CSF kolmý na danou rovinu. *ECG-gated* znamená kardiacně-spínané, důvod pro to je ten, že k získání obrázků s rozlišením např. 256 pixelů je nutné zkoumanou rovinu 256-krát excitovat (měřit). Měření jedné sekvence obrázků se startuje vždy na začátku srdečního cyklu (ve chvíli R vlny na EKG) - viz obrázek 4.4, kde jedna sekvence znamená naměření 20 snímků s periodou  $TR=75ms$  (tj. měření sekvence trvá 1,5s, což je delší doba než jeden srdeční cyklus). Nicméně jak bylo řečeno, abychom získali obrázky s rozlišením 256 pixelů, musí se toto měření 256-krát opakovat a všech 256 měření pak průměrovat. Navíc zpracování dat z naměřené MRI sekvence nějakou dobu trvá a tak je další měření spuštěno při každé další druhé nebo třetí R vlně.

Tyto ECG-gated MRI metody tedy automaticky do získaných výsledků průměrují všechny ostatní vlivy na tok CSF, které se dějí v časové škále delší než je perioda srdečního cyklu, tedy např. vliv respirace (detailněji kapitola 4.5). Pomocí ECG-gated MRI

<sup>5</sup>Fast Low Angle Shot Magnetic Resonance Imaging, což je rychlá MRI objevená v roce 1985 Jens Frahmem a Axel Haasem.

<sup>6</sup>Angl. gradient echo sequences



**Obr. 4.4:** Znáznornění principu ECG-gated FLASH MRI metody. Šipky znázorňují okamžiky měření MRI v rámci průběhu srdečního cyklu. Série 20 šipek představuje jednu naměřenou sekvenci. V tomto případě jedna měřená sekvence obsahuje 20 měření s intervalem 75ms, echo čas byl 10ms. Následující měření sekvence začíná po každé druhé nebo třetí R vlně. Převzato z [65].

tedy nelze zkoumat pomalejší oscilace toku CSF, než je délka srdečního cyklu a tyto metody umožňují sledovat pouze signál, který zůstává identický při každém srdečním cyklu. Respektive všechny ostatní vlivy jsou při této metodě zprůměrovány. Tento fakt také může vysvětlit značné odchylky výsledků publikovaných v literatuře [38, 66, 5] při měření rychlosti toku CSF s použitím ECG-gated MRI metody. Jako vysvětlení pro tyto rozdíly byl navržen vliv respirace [43], který bude dále popsán.

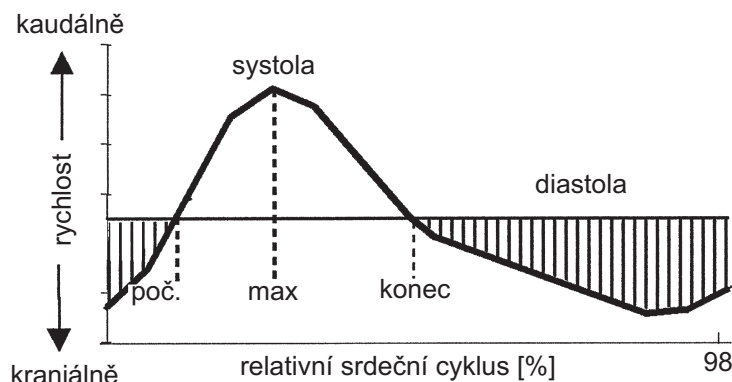
Velmi často se pak naměřený MRI časový signál reprezentující tok CSF zobrazuje relativně vzhledem k začátku periody srdečního cyklu. Typický průběh naměřených výsledků pomocí ECG-gated MRI je na obrázku 4.5.

#### 4.3.2 MRI EPI – metoda pro studium vlivu respirační činnosti

Jak bylo zmíněno výše, ke studiu vlivu respirace na tok CSF je nutné použít MRI metodu, která je schopna měřit v reálném čase alespoň po dobu několika period dechového cyklu. Schroth a Klose [66] pro tento účel použili tzv. RACE MRI metodu, která jim dovolila získat data s periodou  $TR=75ms$  po dobu 5-20s a prokázat vliv respirace na tok CSF. Nicméně přesnost této metody nebyla výrazná a zůstávaly dva hlavní nevyřešené problémy - získat informace o směru toku, problém s lokálním prostorovým rozlišením pouze v jedné rovině. Získaná data z RACE MRI byla proto pak ještě ověřena pomocí modifikované ECG-gated FLASH MRI popsané výše.

V roce 2000 Klose a další [43] ve své studii vztahu mezi respirací a CSF pulzacemi použili MRI metodu užívající echo-planární zobrazovací techniku (EPI<sup>7</sup>), která umož-

<sup>7</sup>Angl. Echoplanar Imaging technique.



**Obr. 4.5:** Znáznornění charakteristického průběhu rychlosti toku CSF získaného pomocí fázově kontrastní ECG-gated MRI. Interval poč. a konec vyznačuje interval systoly, poč. odpovídá R vlně na ECG signálu. V průběhu systoly dosahuje rychlost toku CSF maxima. Převzato z [38].

ňuje měření v „reálném čase“ s dostatečným jak časovým tak prostorovým rozlišením. S použitím MRI EPI metody lze získat např. data s rozlišením 64x64 pixelů (jeden snímek) za dobu řádově 100ms [43]. Narozdíl od ECG-gated MRI je měření v tomto případě kontinuální a získá se značné množství snímků jdoucích v čase přímo za sebou – doba měření může být např. i 8 minut (4096 snímků o velikosti 64x64 s časovým rozlišením  $TR=110ms$ ) [26], příklad záznamu MRI EPI signálu je na obrázku 4.7. Takový záznam dat umožňuje zkoumání multi-parametrických závislostí jako je například současný vliv respirace a srdeční činnosti na tok CSF .

Navíc je tato technika velmi citlivá pro detekci toku CSF do zvoleného řezu (roviny) – v daném řezu se excitují<sup>8</sup> spiny protonů CSF a pokud tyto spiny v následující chvíli oblast řezu opustí (v důsledku pulzace CSF) má to za následek výrazné zvýšení MRI signálu<sup>9</sup>. Nicméně doba excitace spinů trvá určitou dobu (tzv. T1 relaxační čas<sup>10</sup>) a pokud v další fázi pulzace se pohybují opačným směrem a přitečou do zkoumaného řezu, má to za následek saturaci MRI signálu (tj. MRI signál je ovlivněn saturační historií spinů). Pokud by tedy CSF pulsoval ve sloupci, který má srovnatelnou tloušťku s tloušťkou zkoumaného řezu, pak by docházelo k maximální saturaci MRI signálu. Pokud je délka pohybu moku  $d_{CSF} = v_{CSF} T_R$  ( $T_R$  je perioda MRI měření) v průběhu jednoho měření větší než tloušťka zkoumaného řezu  $d_{slice}$ , pak je vliv saturace malý [43]. Z tohoto důvodu MRI EPI metoda

<sup>8</sup>Excitací zde míníme nastavení spinů externím magnetickým polem.

<sup>9</sup>MRI metoda lze také nastavit tak, že je citlivá na přítok saturovaných spinů do měřicí roviny [27]

<sup>10</sup>T1 je doba po, které se většina ( $1/e$ ) excitovaných spinů vrací do původní termodynamické rovnováhy.



není schopna kvantitativně určit rychlost toku. *Nicméně platí, že MRI EPI signál je přímo úměrný velikosti rychlosti toku CSF*, proto v následujících obrázcích, pokud je na osy  $y$  MRI EPI signál, jde de facto o velikosti rychlosti toku CSF. Poznamenejme ještě, že pro určení relativního vlivu respirace není znalost absolutní hodnoty rychlosti toku zapotřebí, stejně tak jako pro analýzu dat ve frekvenční oblasti.

MRI EPI metoda také neumožňuje získat přímo informaci o směru toku CSF, neboť EPI signál je generován odtokem excitovaných spinů z daného řezu a je jedno, kterým směrem se tento odtok děje. Informace o směru toku může však být získána dodatečným měřením [43]. Informace o směru se získá tak jak je zobrazeno na obrázku 4.6 – před měřením se provede pre-saturace (excitace) spinů v rovině rovnoběžné s měřicí rovinou a pokud se tok spinů děje z této pre-saturační roviny do měřicí roviny, pak nedojde v měřicí rovině k nárůstu MRI signálu, neboť saturované spiny, které odtekly z měřicí roviny jsou nahrazeny přítokem saturovaným spinů z pre-saturační roviny. Z obrázku 4.6 je tedy například zřejmé, že maximum MRI signálu v cca 20% CC odpovídá toku kaudálním směrem, neboť při kraniální pre-saturaci „zmizí“ toto maximum (viz křivka pre-kraniální saturace v obrázku 4.6).

### Analýza MRI EPI dat

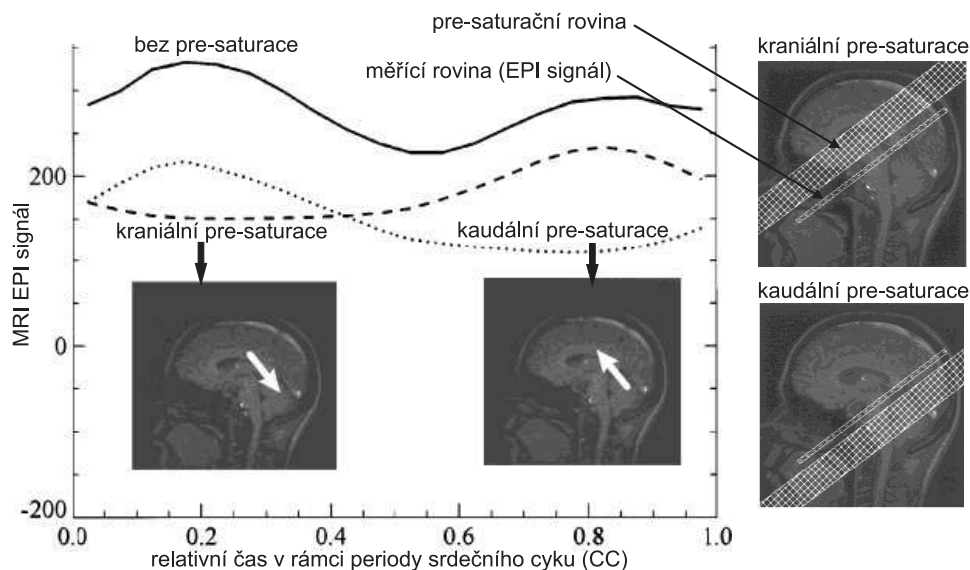
Synchronně s MRI EPI měřením je snímán respirační a srdeční signál (obrázek 4.7). Respirační signál se snímá např. pomocí respiračního pásu, který detekuje změnu tlaku v pásu při dýchání. Srdeční signál byl ve zmíněné studii měřen pulzním oximetrem na malíčku pravé ruky [43].

Díky synchronnímu snímání respiračního a srdečního signálu je možné zpětně přesně určit, ve kterém okamžiku srdečního cyklu a fázi respirace se dané MRI měření provádělo. Každému bodu MRI signálu je tedy přiřazeno časové zpoždění vzhledem k počátku srdečního cyklu (CC<sup>11</sup>). Veškerá získaná data pak můžeme setřídit podle tohoto zpoždění a vynést je do jednoho grafu, kde je čas normalizován na délku srdečního cyklu - viz obrázek 4.8. V obrázku jsou jednotlivá měření zobrazena jako body. V každém okamžiku srdečního cyklu pak můžeme vypočítat ze všech MRI měření, které se děly v této fázi CC, průměrnou hodnotu MRI signálu (černá křivka), která vlastně průběhem odpovídá křivce získané pomocí ECG-gated MRI metody (viz obrázek 4.8).

Současně můžeme jednotlivá měření přiřadit daným fázím respiračního cyklu a tak zjistit vliv respirace na tok CSF. Tuto problematiku dále popisuje kapitola 4.5 na straně 40.

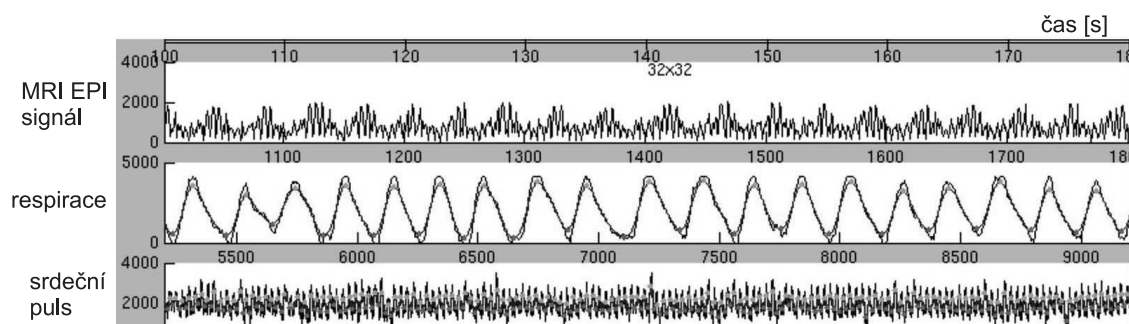
---

<sup>11</sup>Cardiac Cycle

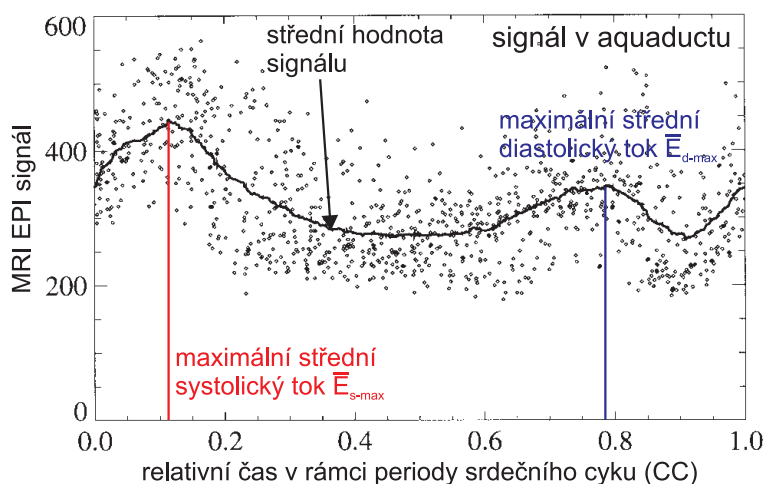


**Obr. 4.6:** Určení směru toku pomocí MRI EPI metody. Měřicí rovina je kolmá na aquaductus. V jednom případě leží pre-saturační rovina nad měřicí rovinou - kranální pre-saturace, v druhém leží pod ní - kaudální pre-saturace. V grafu je zobrazena křivka pro případ měření bez pre-saturace a pro případ s kranální a kaudální pre-saturací. Je vidět, že v případě kranální pre-saturace zmizí první maximum, které tedy musí odpovídat kaudálnímu toku směrem dolů (tj. z pre-saturační roviny se pre-saturované spiny pohybují do měřené roviny a nedojde k nárůstu MRI signálu). Obdobně v případě kaudální pre-saturace zmizí druhé maximum, které tedy odpovídá kranálnímu toku.

Převzato [43] a pro lepší znázornění upraveno.



**Obr. 4.7:** Záznam MRI EPI signálu u pacienta s NPH. EPI signál je měřen v rovině kolmé k aquaductu. Souběžně s EPI signálem se zaznamenává respirační a srdeční signál. Na obrázku je dobře patrný vliv srdeční činnosti a respirace na EPI signál - tj. pomalejší respirační signál je modulován rychlejším srdečním signálem. Převzato z [26]



**Obr. 4.8:** Data z MRI EPI měření z obrázku 4.7 roztržena a seřazena podle zpoždění od začátku srdečního cyklu. MRI měření probíhalo v rovině kolmé na aquaductus. Čas na ose  $x$  je normalizován na délku srdečního cyklu (CC), tj. zpoždění daného měření od začátku CC udáváme v procentech CC. Body zobrazují jednotlivá MRI měření. Černá spojitá křivka je průměr ze všech měření a průběhem tedy odpovídá křivce získané pomocí ECG-gated MRI metody - viz obrázek 4.5. Převzato z [43].

#### 4.4 Vliv srdeční činnosti na dynamiku toku CSF

Jak bylo zmíněno v kapitole 4.2 pro dynamiku CSF má velký význam Monroe-Kellie doktrína, pomocí které lze snadno vysvětlit přenos tlakově-objemových pulzací vyvolaných srdcem na CSF.

V současné době se většina studií shoduje na tom, že celkové CSF pulzace jsou v souvislosti s kardiovaskulární činností souhrou složitého komplexu tlakově/objemových změn arteriálních pulzací během srdeční činnosti [58, 59, 73, 30, 32, 9, 65, 66, 67].

Srdeční aktivita se projevuje periodickým cyklem, který způsobuje periodické změny objemu arteriální krve (oproti tomu můžeme žilní tok považovat za téměř konstantní). Srdeční cyklus má svůj typický periodický průběh zaznamenaný pomocí EKG s danými charakteristickými vlnami (P, Q, R, S, T). Díky tlakově-objemovým změnám má tak srdeční aktivita velký vliv na expanzi mozkomíšního moku a rytmické změny objemu mozku vytvářejí pulzace CSF během srdečního cyklu, které se v literatuře nazývají *cardiac-related pulsations* [65, 43, 26].

Obecně můžeme říci, že problematika věnující se pulzacím CSF způsobeným srdeční činností je v literatuře již dnes dobře popsána. Metody používané ke zkoumání dynamiky

CSF v souvislosti se srdeční činností jsou popsány v kapitole 4.3.

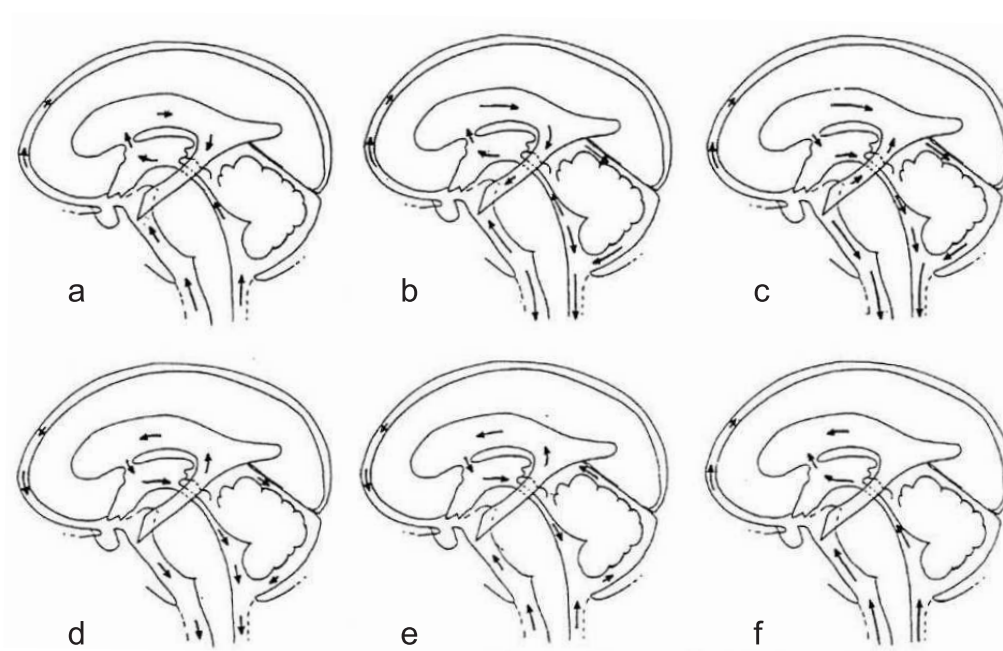
#### 4.4.1 Tok CSF v průběhu srdečního cyklu

V počátku srdeční systoly vzroste tlak v aortě, který se přenáší do intrakrania. Lebeční dutina je rigidní uzavřená oblast s výjimkou otvoru foramen Magnum. Podle Monroe-Kellieho doktríny (viz 4.2.1) musí po přívalové tlakové-objemové arteriální vlně dojít ke stlačení nebo odtoku některé z komponent. V důsledku toho dochází k odtoku likvoru skrz foramen Magnum do míšních SAS prostor, vyprázdnění mozkových žil a k pohybu mozku (ve směru tlakového gradientu) směrem dostředivě dolů. Při systolické expanzi a při pohybu mozku kaudálním směrem do páteřního kanálu dochází ke stlačení ventrikulárního systému [30, 58, 73, 9, 65, 66, 67]. Rychlost toku v komorovém systému je přibližně 1-3mm/s ve foramen Monroe a asi 5-10mm/s v aqueductu mesencephali, což je poměrně malá rychlost [30, 65, 66, 67].

V průběhu srdeční systoly je CSF tok v míšní cervikální SAS ve směru kaudálním a maxima dosahuje cca. 250 ms po srdeční R-vlně v předních úsecích SAS. Během srdeční diastoly proudí tok CSF ve směru kraniálním a svého maxima dosahu při pozdní diastole v laterálních úsecích SAS [73, 65, 66, 67]. Rychlost toku skrz foramen Magnum je 2 ml/s ve směru kraniálním. Ve směru kaudálním je rychlost toku přes foramen Magnum 6 ml/s [73]. Tlak CSF toku dosahuje během srdečního cyklu hodnot 0,7 - 1,9 kPa, měřeno vleže v oblasti bederní páteř [59, 73]. V míšní oblasti jsou výsledky měření v souvislosti s kardiovaskulárním systémem nejednoznačné, což poukazuje na existenci dalších možných vlivů, které můžeme předpokládat [73, 26, 27, 43, 76]. Zobrazení průběhu toku CSF v rámci srdečního cyklu je zobrazeno na obrázku 4.9.

Tlaková vlna při systole se přenáší přes obě krkavice (carotis communis) do mozku, kde způsobí zvětšení objemu intrakrania. Jelikož je lebka rigidní, dojde k odtoku moku skrze foramen magnum do subarachnoidálního prostoru míchy. Tento pohyb si můžeme představit jako když teče tekutina trychtýřem, kdy široká část trychtýře představuje oblast nad foramen magnum a úzkou delší část představuje prostor míšního subarachnoidálního prostoru [58, 73].

Tok CSF v dutinách CNS je v různých fázích srdečního cyklu odlišný. Během rané systoly lze zachytit rychlý přesun z intrakrania do cervikálního subarachnoidálního prostoru. Tok v cervikálním regionu začíná o 50-100 ms dříve než tok v aqueductus mesencephali. Odtok likvoru z mozku do míchy se děje se zpožděním 100 ms po R vlně srdečního cyklu na EKG a trvá přibližně 300 ms. Tok začíná ve třetí mozkové komoře a pokračuje do čtvrté komory. Následuje zpětný tok ze čtvrté komory do třetí v průběhu poslední



**Obr. 4.9:** Znáznornění pulzačního CSF toku v průběhu srdečního cyklu. Velikost a směr toku je určen šípkami. a) Pozdní diastola. b) Ranná systola. c) Ranná systola 2. d) Střední systola. e) Pozdní systola. f) Diastola 2. Převzato z [30].

třetiny srdečního cyklu [43, 65, 66, 58, 73].

Tok likvoru, který se děje při systole kaudálním směrem zaujímá přibližně 60% srdečního cyklu. V průběhu srdeční systoly se poddajnost intrakrania téměř vyčerpá. Tok likvoru směrem kraniálním se děje při diastole. Při pulzační vlně v intrakraniu okamžitě vzroste tlak CSF, který je podle Pascalova zákona velmi rychle rovnoměrně distribuován v celém intrakraniálním prostoru. Mozková expanze činí asi 2% z arteriální expanze [30, 32, 68, 26, 43, 65, 66, 58, 73].

## 4.5 Vliv respirace na tok CSF

Kromě srdečního vlivu mají na tlak resp. dynamiku toku CSF vliv také další faktory, jedním z nich je respirace, což je obsahem této kapitoly.

Existence souvislosti mezi respirací a pulzacemi tlaku CSF je známa již z 19. století z měření na zvířatech [44] a také na lidech [7, 8]. Respiračními vlivy na dynamiku toku moku se současná věda intenzivněji zabývá asi od 90. let 20. století [66, 76, 43, 26, 27, 47, 73].

Schroth a Klose ve svých studiích z roku 1992 [65] použili ECG-gated FLASH MRI metodu (viz kapitola 4.3) určenou pro sledování toku moku v souvislosti s kardiovaskulární činností a všimli si objemových vln o frekvenci cca. 0,3 Hz, které přisoudili vlivu respirace. Toto pozorování poté ověřili pomocí RACE MRI metody (viz 4.3), ve své další studii [66].

Během normálního dýchání byla modulace MRI signálu související s respirací slabá, během forsírovaného (prohloubeného) dýchání byla modulace dobře viditelná. MRI měření probíhalo v oblasti foramen magnum a aquaductus cerebri a vliv respirace byl pozorován v obou těchto oblastech. Během nádechu docházelo okamžitě k posílení toku kaudálním směrem v anteriorní části krčního subarachnoidálního prostoru. Zatímco během výdechu docházelo k zesílení signálu při toku směrem kraniálním v laterální části subarachnoidálního prostoru. Zesílené modulace byly viditelné v průběhu hrudního dýchání, při abdominálním dýchání nebyly tyto modulace patrné. Modulace v aquaductus cerebri byla méně výrazná a zpožděná o cca. 2 - 3 sekundy, tedy zhruba 2 - 3 srdeční cykly. V oblasti krční SAS byl přenos vlivu respirace téměř okamžitý.

Mechanismu vlivu respirace na dynamiku CSF vysvětlují autoři následovně: Během fáze hrudního nádechu dochází k poklesu nitrohrudního tlaku, což způsobí zvýšení poddajnosti a vyprázdnění páteřních epidurálních žil a tímto je posílen kaudální tok CSF. Zvýšený nádechový žilní odtok prochází nejprve přes plíce a dále do krania, proto dochází ke zpoždění toku o 2-3s v aquaductu [66].

V roce 2000 Klose a další [43] ve své studii vztahu mezi respirací a CSF pulzacemi použili pro měření rychlosti toku CSF v aquaductu MRI EPI metodu. Jak je popsáno

podrobně v kapitole 4.3.2 (strana 33), tato metoda se ukázala velmi vhodná ke studii vlivu respirace. Naměřené časové průběhy signálů jsou zobrazeny na obrázku 4.7. Výsledný EPI MRI signál, který je přímo úměrný rychlosti toku CSF, je pak rozdělen na úseky s délkou periody srdečního cyklu (CC), které můžeme zobrazit do jednoho grafu (obrázek 4.8), kde na ose  $x$  je relativní čas v rámci CC. Tento postup je popsán v kapitole 4.3.2, strana 35.

V první části této studie byly určeny na křivce *středního* MRI EPI signálu 2 maxima v průběhu srdečního cyklu - viz obrázek 4.8. První maximum se nacházelo a bylo identifikováno jako systolický tok CSF kaudálním směrem (určení směru pomocí MRI EPI viz obrázek 4.6, strana 36). Druhé maximum leželo v 80% CC a bylo určeno jako diastolický tok CSF kraniálním směrem. Tyto zjištění jsou v souladu s jinými publikovanými studiemi [65, 66, 27, 38, 5].

Druhá část studie [43] byla zaměřena na určení vlivu respirace na rychlost toku CSF. Tento vliv byl analyzován pomocí dvou přístupů:

- Analýza v časové doméně
- Analýza ve frekvenční doméně (Fourierova analýza)

Tyto dva přístupy jsou dále popsány v následující kapitole.

#### 4.5.1 Analýza vlivu respirace v časové doméně

V tomto případě byla křivka respiračního cyklu rozdělena do 8 fází - 4 fáze pro nádech a 4 fáze pro výdech. Protože respirační signál se měřil současně s MRI signálem, je zpětně možné přesně určit, ve které fázi respirace dané MRI měření proběhlo resp. každý interval srdečního cyklu můžeme přiřadit do jedné z 8 fází respirace. V podstatě to znamená, že všechna data z obrázku 4.8 rozdělíme do 8 skupin podle toho v jaké fázi respirace se naměřila. V každé této skupině pak vypočteme střední hodnotu signálu a získáme střední MRI signál odpovídající dané fázi respirace<sup>12</sup> - tato situace je názorně zobrazena na obrázku 4.10 vlevo. Jak je z obrázku patrné respirace výrazně ovlivňuje průběh jednotlivých respiračně závislých MRI křivek (tj. rychlost toku CSF). Díky vlivu respirace se například hodnota systolického maxima<sup>13</sup> pohybuje v rozmezí  $E_{dev}^s$  a dosahuje maxima  $E_{max}^s$ . Obdobným způsobem je fází respirace ovlivněn diastolický kraniální tok resp. celý průběh toku CSF v rámci srdečního cyklu.

<sup>12</sup>Tzv. respiračně závislý MRI signál/křivka.

<sup>13</sup>Tímto rozumíme maximální rychlost toku CSF při systole.

Jako relativní míra vlivu respirace na rychlost toku CSF při analýze v časové doméně byl definován vztah:

$$I_{rel}^{resp} = \frac{E_{dev}^s}{E_{max}^s}, \quad (4.4)$$

který vyjadřuje vliv respirace na tok CSF jako podíl maximálního rozptylu rychlosti CSF vlivem respirace  $E_{dev}^s$  ku maximální hodnotě rychlosti toku  $E_{max}^s$  - viz obrázek 4.10.

Při zkoumání toku CSF skrz aquaductus se v grafech respiračně závislých MRI křivek ukázalo systolické maximum v 15% CC a diastolické maximum v 75% CC<sup>14</sup> - obrázek 4.7. Systolické maximum toku bylo pozorováno na konci výdechu a začátku nádechu. Diastolické maximum toku bylo zachyceno na začátku výdechu a na konci nádechu [43].

Během nádechu došlo k poklesu intrathorakálního tlaku, což vyústilo ve zvýšený odtok krve z kraniálních žil. Zvýšený tok CSF směrem kraniálním v aquaductu může být považován jako kompenzační mechanismus snížení žilního objemu v lebce. Naopak během výdechu dochází ke zvětšení arteriální pulzační vlny díky vzrůstu intrathorakálního tlaku a tak zvýšený tok CSF z komor a aquaductu může být považován jako kompenzační mechanismus zvětšeného krevního objemu v lebce [43].

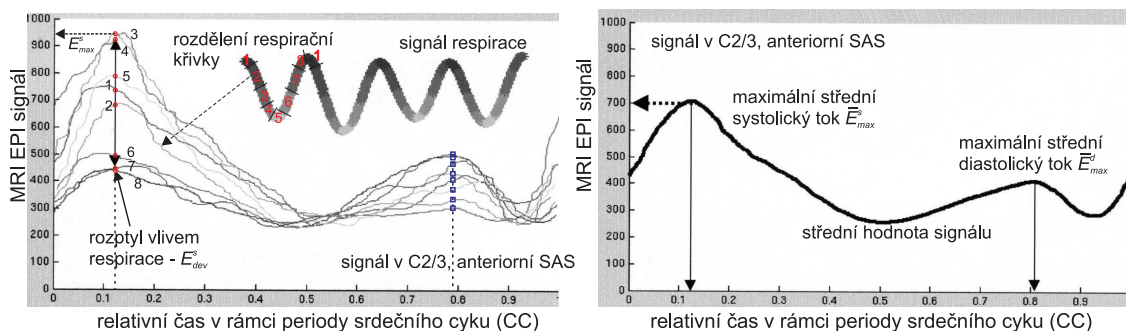
Na studii [43] navázal Friese a další [27], kteří v roce 2004 zkoumali pomocí EPI MRI vliv respirace na míšní CSF pulzace - tok CSF byl sledován v páteřním kanále na úrovni C1, C2/C3, C6/7, Th5 a Th12. Analýza vlivu respirace v časové doméně byla shodná jak bylo popsáno výše. Obrázek 4.10 převzatý z této studie zobrazuje průběh toku v oblasti C2/3, pro srovnání je na obrázku 4.12 uveden průběh signálu na úrovni Th12.

Výsledky vlivu respirace na míšní pulzace jsou přehledně znázorněny v tabulce Tab. 4.1, kde je podíl respirace na maximálním toku CSF vyjádřen vztahem (4.4) (tj. sloupec *Podíl respirace na max. toku*). Další dva sloupce (*Frekvenční oblast*) vyjadřují vliv respirace resp. srdečních pulzací vypočtený pomocí frekvenční analýzy (viz níže). Grafické znázornění tohoto vlivu pak také vyjadřuje obrázek 4.11, kde je znázorněn rozsah naměřených hodnot MRI signálu a jednotlivé kvartily Q1, Q2 a Q3<sup>15</sup>. Rozptyl hodnot MRI signálu je právě důsledek vlivu respirace, vliv repirace pak také přehledně zobrazuje graf na obrázku 4.14.

<sup>14</sup>Pozn.: Na křivce *středního* MRI signálu ve stejné studii bylo systolické max. v 10% CC a diastolické max. v 80% CC

<sup>15</sup>Kvartil Q1 resp. Q3 se také nazývá 25-tý resp. 75-tý percentil a vyjadřuje hodnotu pod kterou leží 25% resp. 75% všech naměřených hodnot. Kvartil Q2 je známý medián (50% hodnot souboru leží nad a pod mediánem).





**Obr. 4.10:** MRI EPI signál měřený v oblasti C2/3 v anteriorní SAS.

**Vlevo:** Respiračně závislé MRI křivky. Respirační cyklus je rozdělen na 8 fází. Každé z těchto fází odpovídá jedna křivka (očíslovány od 1-8), která představuje střední hodnotu MRI signálu v této fázi respirace. Je tedy patrné jak respirace ovlivňuje průběh rychlosti toku CSF. Maximální hodnota systolického kaudálního toku (zhruba v 12% CC) se díky respiraci pohybuje v rozmezí hodnot  $E_{dev}^s$  a dosahuje maxima  $E_{max}^s$  na konci výdechu (křivka 3 a 4 odpovídají konci výdechu), naopak na konci nádechu je kaudální systolický tok maximálně snižen (křivka 8). Diastolický tok kranální směrem (cca v 80% CC) je nejvíce zesílen během konce nádechu a začátku výdechu (křivka 1 a 8).

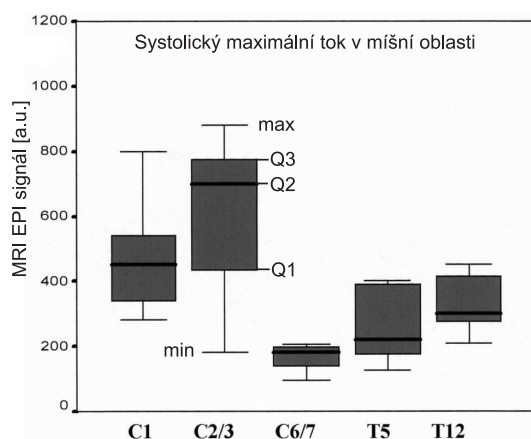
**Vpravo:** Průměrná hodnota signálu MRI (velikost toku CSF), kde je zvýrazněno střední systolické  $\bar{E}_{max}^s$  a diastolické maximum  $\bar{E}_{max}^d$  a jejich relativní pozice v rámci CC. Tato křivka je tedy průměrem z respiračně závislých křivek (1-8) a nevyjadřuje respirační vliv na tok CSF, ale pouze vliv srdečního cyklu (viz ECG-gated MRI metody - kapitola 4.3.1, strana 32).

Převzato z [27] a pro lepší ilustraci doplněno o popisky.

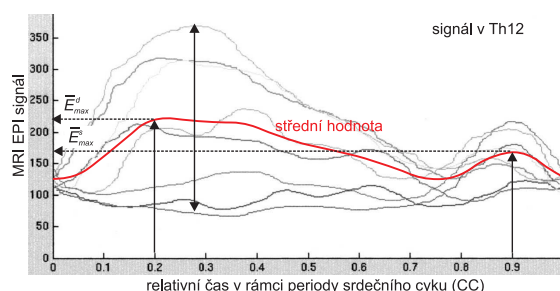
	Časová oblast		Frekvenční oblast	
	Systolické maximum	Podíl respirace na max. toku [%]	Podíl respirace ve spektru [%]	Podíl srd. pulsu ve spektru [%]
C 1	470 ± 188	42 ± 13*	19 ± 3	71 ± 5*
C 2/3	580 ± 260*	57 ± 27*	21 ± 4	70 ± 5
C 6/7	186 ± 82*	44 ± 18	25 ± 6	65 ± 7
T 5	346 ± 287	47 ± 26	24 ± 6	68 ± 7
T 12	384 ± 200	78 ± 12*	28 ± 3	62 ± 3*

\* významné výsledky: Systolické maximum C 2/3 vs C6/7; respirační podíl C1 vs T1, C2/3 vs. T12; srdeční vliv C1 vs. T12

**Tab. 4.1:** Vyhodnocení relativního vlivu respirace na míšní pulzace toku CSF v jednotlivých měřených oblastech. Podíl respirace na max. tok CSF je určen podle vztahu (4.4). Převzato z [27], nadpisy sloupců přeloženy do ČJ.



**Obr. 4.11:** Hodnota maximálního systolického toku CSF (MRI signálu) v závislosti na úrovni páteřního kanálu. Je zobrazen rozsah naměřených hodnot (min-max), Q1, Q2 a Q3 – první, druhý (medián) a třetí kvartil. Převzato z [27].



**Obr. 4.12:** Signál rychlosti toku v oblasti Th12. Zobrazeny jsou respiračně závislé křivky a červeně střední hodnota signálu ( $\bar{E}_{max}^s$  je střední systolické maximum a  $\bar{E}_{max}^d$  střední diastolické maximum. Srovnajte obrázkem s 4.10 kde je signál v úrovni C2/3. Převzato z [27].

### 4.5.2 Analýza vlivu respirace ve frekvenční doméně (Fourierova analýza)

Analýza vlivu respirace byla provedena pomocí Fourierovy transformace časových průběhů naměřených signálů (MRI EPI, respirace a srdečního pulsu). Časový průběh a spektrum signálů je zobrazeno na obrázku 4.13. Z obrázku je patrný vliv srdeční činnosti na pulzace CSF - frekvenční složka srdeční pulzace (cca 1,8Hz) je evidentně obsažena ve spektru EPI MRI signálu [27].

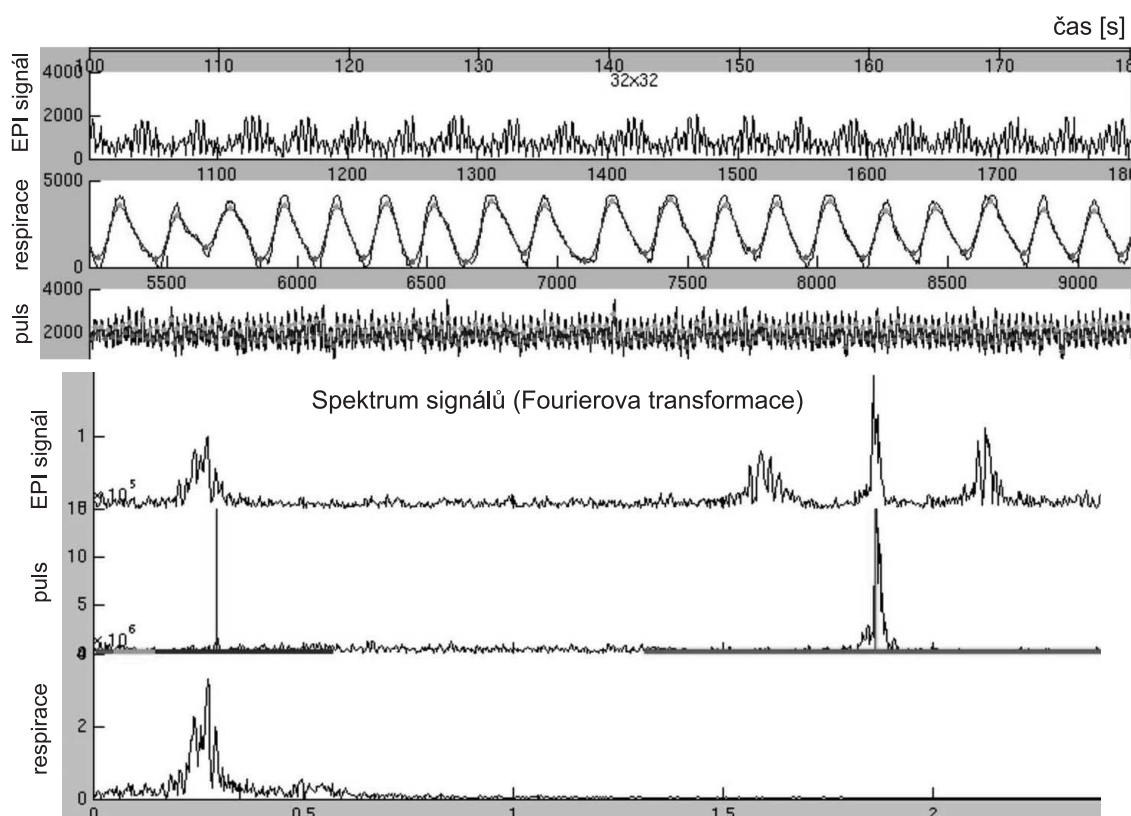
Vliv respirace v MRI spektru se projevuje následovně: Je zde přímo maximum o frekvenci 0,3Hz odpovídající střední respirační frekvenci. Dále jsou ve spektru dvě boční maxima po obou maxima o frekvence 1,8 Hz souvisejícího se srdeční činností. Obě tyto boční maxima jsou od frekvence 1,8 Hz vzdáleny o 0,3Hz (střední resp. frekvence) a souvisí také s respirací. Tento vzor ve spektru byl popsán v práci [76] a indikuje komplexní modulaci srdečně závislých pulzací CSF vlivem respirace. Kdyby byl celkový vliv respirace a srdeční činnosti na tok CSF součtem těchto vlivů pak by se jednoduše objevilo ve spektru MRI signálu respirační maximum a srdeční maximum, dvě boční maxima by chyběly.

Pomocí frekvenční analýzy se relativní vliv respirace na rychlost toku CSF určí následovně. Interval (0,001 - 4,5 Hz) vypočteného spektra se bere jako 100% základ (tj. normalizujeme energie signálu na tento interval). Interval (0,001 - 4,5 Hz) se dále rozdělí na 4 intervaly:

1. Oblast vysokých frekvencí (VHF) - frekvenční oblast související se srdeční činností. Střed intervalu odpovídá první harmonické frekvenci srdečního pulsu a šířka intervalu (*bandwidth*) je 1,1 Hz.
2. Oblast vysokých frekvencí (HF) (cca 0,1–0,51 Hz) - frekvenční oblast související s respirační činností. Střední respirační frekvence leží v tomto intervalu a šířka intervalu je 0,42Hz.
3. Oblast nízkých frekvencí (0,05–0,15 Hz) - oblast související s C vlnami (viz kapitola 4.6).
4. Oblast velmi nízkých frekvencí (0,008–0,05 Hz) - oblast související s C vlnami (viz kapitola 4.6).

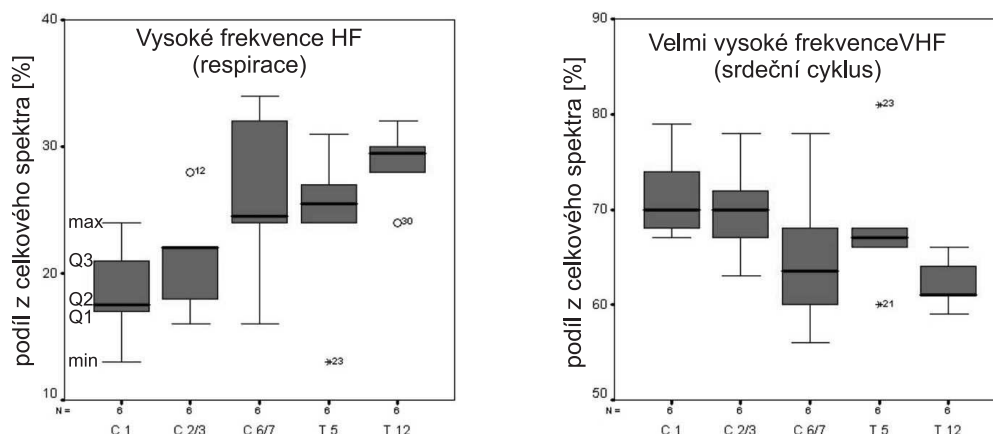
Plocha pod křivkou ve spektru<sup>16</sup> v celém intervalu (0,001 - 4,5 Hz) pro nás představuje 100% energie signálu. Plocha pod spektrální křivkou v určitém intervalu (např. 0,1–

<sup>16</sup>Z Fourierovy analýzy plyne, že plocha pod křivkou ve spektru odpovídá energii signálu. Plocha pod křivkou se vypočítá pomocí matematické operace integrálu.



**Obr. 4.13:** Nahoře: Paralelní záznam EPI signálu, respirace a srdečního cyklu (puls). MRI EPI signál byl měřen v aquaductu. Vliv respirace a srdečního cyklu je přímo na časovém průběhu EPI signálu (rychlá modulace vlivem srdeční činnosti a pomalejší modulace vlivem respirace).

**Dole:** Spektra jednotlivých signálů získaná pomocí Fourierovy transformace. Frekvenční maxima jednotlivých fyziologických vlivů se reflektují ve spektru MRI EPI signálu. V MRI spektru je zcela zřejmě patrné maximum o frekvenci 1,8Hz související se srdeční činností. Vliv respirace se projevuje charakteristicky - v MRI spektru je přímo maximum o frekvenci 0,3Hz odpovídající střední frekvenci respirace a dále dvě maxima, která doprovázejí srdeční maximum na každé straně a jsou od něho vzdáleny o 0,3Hz. Převzato z [27].



**Obr. 4.14:** Vliv srdeční činnosti a respirace na pulzace CSF vypočtené frekvenční analýzou. Na ose y je podíl daného frekvenčního intervalu ve spektru odpovídající respiraci (vlevo) resp. srdeční činnosti. Je zobrazen celý rozsah naměřených dat (min-max), Q1, Q2 a Q3 – první, druhý (medián) a třetí kvartil (MRI měření bylo provedeno na 27 subjektech - [26]). Vlevo je patrný rostoucí vliv respirace směrem dolů v páteřním kanále a naopak klesající vliv na pulzace CSF v důsledku srdeční činnosti (vpravo). Převzato z [26].

0,51 Hz) pak představuje energii, kterou tento signál „nese“ na tomto intervalu frekvencí. Pro určení vlivu respirace resp. srdeční činnosti proto vypočteme plochu pod spektrální křivkou MRI EPI signálu nad intervalem odpovídajícím respiraci (0,1–0,51 Hz) resp. srdeční činnosti a tento výsledek podělíme celkovou plochou. Získáme tak podíl respirace resp. srdečního pulsu ve spektru. Výsledky frekvenční analýzy pro studium toku CSF v páteřním kanálu jsou v tabulce Tab. 4.1 – sloupeček *Podíl respirace ve spektru* resp. *Podíl srd. pulsu ve spektru* [27]. Grafické znázornění vlivu srdeční činnosti a respirace získané pomocí frekvenční analýzy je pak přehledně zobrazeno na obrázku 4.14.

### 4.5.3 Shrnutí vlivu respirace na tok CSF a jeho mechanismus

K mechanismu vlivu respirace na CSF pulzace autoři podotýkají, že posílení kaudálního systolického toku CSF, k němuž dochází během pozdního výdechu a ranného nádechu, je způsobeno zvýšeným přísunem arteriální krve, který však nemůže být kompenzován žilním odtokem, protože během výdechu je vyšší intrathorakální tlak (ITP). Intraabdominální tlak je oproti ICP a intratorakálnímu tlaku nižší. V důsledku toho dojde k přesunu CSF, případně krve, dolů do páteřního kanálu. Naopak během výdechu je ITP nižší, a proto je žilní odtok usnadněn, což posiluje diastolický kraniální tok CSF jakožto kompenzaci zvýšeného žilního odtoku [27].

Nejvyšší průměrné hodnoty toku CSF byly naměřeny na úrovni C2/C3, dále hodnoty klesaly na svoje minimum na úrovni C6/C7 a dále rostly směrem k Th5 a Th12, viz obrázek 4.11. V oblasti krční SAS byl kaudální systolický tok lokalizován převážně do anteriorní části SAS. Kraniální diastolický tok byl lokalizován převážně do laterálních částí SAS. Na úrovni Th5 převažovala pulzace v posteriorní části SAS. Na úrovni Th12 bylo rozložení pulzací indiferentní (ventrálně, dorzálně i laterálně).

Vliv respirace na pulzace CSF byl tedy prokázán na každé úrovni páteře a byl kvantifikován pomocí dvou metod popsanych výše. Obě metody ukázaly nárůst vlivu respirace kaudálním směrem. Metoda ve frekvenční oblasti odhalila nárůst vlivu respirace z 19% v C1 na 28% v Th12 a v souladu s tím klesal podíl srdeční činnosti a pulzací CSF z 71% v C1 na 62% v Th12 [27], viz tabulka Tab. 4.1 a grafy na obrázku 4.14.

Systolický kaudální tok byl posílen během pozdní fáze výdechu a počáteční fáze nádechu, zatímco diastolický kraniální tok byl posílen během pozdního nádechu a počátečního výdechu. Pro vysvětlení přesunu toku do dorsální části, k němuž dochází na úrovni Th5, nabízejí autoři dva možné mechanismy. Podle prvního může dojít k přesunu toku okolo míchy. Druhým vysvětlujícím mechanismem je podle autorů existence sekundárního generátoru pulzací CSF umístěného pravděpodobně v oblasti bederní páteře. Jako hlavní argumenty pro tuto hypotézu sekundárního generátoru pulzací uvádějí autoři charakter zpoždění maximálního systolického a diastolického toku v rámci CC. Maxima toku jsou podobná v krční i bederní oblasti, ale v hrudní oblasti jsou velmi různorodá. Odlišný charakter těchto pulzací v bederní části vysvětlují autoři značnými změnami v thorakolumbálním SAS. Mícha se zde zužuje, končí a páteřní kanál je spíše rovný, široký a podle některých studií může durální vak v bederní oblasti měnit svůj objem až 40% [27, 45].

## 4.6 Pomalé pulzace CSF – A,B,C vlny

Kromě CSF pulzací v důsledku srdeční činnosti a respirace, které byly popsány v předchozích kapitolách, lze pozorovat na dynamice toku CSF existenci dalších vln o frekvencích nižších než je respirace, tzv. pomalé tlakové vlny. O těchto pomalých vlnách stručně pojednává následující kapitola.

Rytmičké oscilace s nízkými frekvencemi byly poprvé popsány během monitorování arteriálního krevního tlaku (ABP) již v 19 století [53]. Následně byly obdobné pomalé fluktuace pozorovány v dalších různých fyziologických a patalogických parametrech jako je srdeční rytmus, krevní mozkový průtok (CBF), intrakraniální tlak (ICP) a variace průměru kapilár [68].

Klasifikace	Vlny	Oscilace (vln/min)	Amplituda (mmHg)	Frekvenční pásmo (mHz)
Janny	typ 1	6 až 12	1,5 až 2,2 (zdravé subjekty)	66,3 až 200
	typ 2	0,5 až 3 (dominantní 1 vlna/min)	10,3	8,33 až 50
	„coup d'hypertension“	různorodý výskyt		
Lundberg	C vlny	4 až 8	rozeznatelné až 20	66,33 až 133,3
	B vlny	0,5 až 2 (dominantní 1 vlna/min)	rozeznatelné až 50	8,33 až 33,3
	A vlny (plató vlny)	různorodý výskyt	50 až 100	
Frekvenční	UB			> 50 až 200
	B			8 až 50
	IB			< 8

**Tab. 4.2:** Klasifikace pomalých ICP vln podle různých autorů. Převzato z [46].

Pomalé intrakraniální tlakové vlny jakožto variace ICP byly poprvé definovány v pionýrské práci Lundberga v roce 1960 [48], který prováděl studii u pacientů s kontinuálním měřením ICP. Lundberg provedl rozdělení těchto pomalých vln na *A*, *B* a *C vlny* jak je popsáno v tabulce 4.2. Nicméně k dnešnímu dni není definice jednotlivých typů vln jednotná a liší se podle různých autorů. Ohledně těchto pomalých vln stále panují nejasné názory zda jsou fyziologické nebo patologické a různé dnešní studie prezentují někdy i protichůdné „názory“ na tuto tematiku [26].

Nicméně v dalším textu alespoň popíšeme některé informace získané ze současné literatury o této problematice, protože existence těchto vln je jistě součástí dynamiky CSF.

#### 4.6.1 A vlny

*A vlny*<sup>17</sup> jsou popisovány v případě zvýšeného ICP až na hodnoty 80 mmHg a mohou trvat až 15-20 min. *A vlny* se objevují u pacientů, kteří se blíží limitu kompenzačního mechanismu při utlačování intrakraniálního prostoru (viz kapitola 4.2.4, strana 29). Tyto vlny jsou spojovány s mozkovou dilatací cév. Během *A vln* může vysoce poklesnout centrální perfúzní tlak (CPP), přestože systémový arteriální tlak (SAP) roste. V takovém případě může dojít u pacientů se ztrátou kontroly dýchání k následné hypoxii a hyperkapnií.

Tindall a spol. zaznamenali, že přechodné zvýšení PaCO<sub>2</sub> často předchází rozvoji *A vln* [72]. Bolestivá stimulace může také přispívat ke zvýšení mozkového krevního toku a tím uvést do pohybu tlakové vlny [52]. Z biomechanického hlediska jsou v dnešní době *A vlny* spojovány s nízkou poddajností tkáně [46]. Czosnyka a spol. nedávno ukázali u pacientů s poraněním hlavy, že *A vlny* nicméně nemusí být spojovány se špatnou prognózou [19].

<sup>17</sup>Také nazývány plató vlny

### 4.6.2 B vlny

B vlny mají nižší amplitudu a vyskytují se při zvýšení ICP na hodnoty 20-25 mmHg s frekvencí 1 kmit za minutu. B vlny se občas objevují před následným výskytem A vln. B vlnám jsou přisuzovány periodické změny cévní rezistence, kdy se zvyšuje rychlost středního mozkového arteriálního toku. Objevení B vln během spánku u pacientů s normotenzním hydrocefalem (NPH) se považuje za dobré znamení pro výsledek „shunting“ operace [52].

### 4.6.3 C vlny

C vlny jsou dle [52] rozpoznatelné pouze při aplikaci tlakového traceru a objevují se 6x za minutu. Jiní autoři spojují C vlny s periferním arteriálním krevním tlakem [46].

Lemaire roku 2002 [46] ve své práci popisuje, že pomalé vlny nemusí být pouze patologického původu, ale také fyziologického původu spojené s některými biologickými parametry jako je neurovegetativní systém – kardiovaskulární systém, respirace a spánek. Ukazuje se, že analogie pomalých vln mezi ICP a ABP je velmi vysoká. Další studie předpokládají, že ICP vlny mohou být výsledkem signálů převládajících cévních vln [26, 58, 54].

Autoregulace založená na aktivní změně odporu mozkových cév může být sledována ze dvou úhlů pohledu - tlakový tok, metabolický tok. Dynamický aspekt autoregulace může být definován jako zpoždění mezi arteriálním krevním tlakem (ABP), změnami centrálního perfúzního tlaku (CPP) a adaptací centrálního krevního toku (CBF) [18, 28]. CO<sub>2</sub> ovlivňuje dynamickou autoregulaci, je nižší amplituda a zpoždění je delší během hyperkapnie a kratší během hypokapnie [46].

Czosnika a spol. ukázali, že IB vlny mají souvislost s dynamickou autoregulací. Je zde spojitost mezi hodnotami dynamické autoregulace skrz vyvolávající manévry (např. komprese karotídy, pomalé dýchání, Valsalvův manévr) a spontánní oscilací. Dále mezi dynamickou a statickou autoregulací. Statická autoregulace může být přítomna během plateau vln. IB vlny se mohou objevit bez ohledu na statickou autoregulaci. [19].

Ve většině případů se vrchol křivky ICP shoduje s nejširšími dechovými pohyby. Různé respirační rytmy jsou zahrnuty ve frekvenční skupině B vln. Ostatní respirační vzory z B skupiny jsou spojovány s ICP B vlnami. Je také známo, že uměle navozená ventilace může vyvolat vymizení vysokých vln B nebo modifikovat vzory. [46]. Ve studii Strike a spol. změny signálu likvoru v aqueductu obsahovali B vlny stejně jako ve venozním sagitálním sinu [43, 68].

Frise a spol. se ve své studii pokusili zjistit podíl B vln s dodatečnými vlivy pulzace a respirace v míšním kanále. Dodatečně také identifikovali B vlny v aqueductu mesen-



cephali za normálních a patologických podmínek. Spinální měření odhalilo vyšší podíl B vln než v aqueductu mesencephali. Vliv respirace byl vyšší také v míšním kanálku. Rozdíly v jednotlivých segmentech byli mezi C1, C2/3 a Th12. Tato studie předpokládá, že B vlny jsou společným endogenním rytmem. V thorakolumbální oblasti je zvýšené zastoupení vlivu respirace a snížení arteriálního vlivu. Systolický CSF dolní tok může být poháněn rozdílem thorako-abdominálních tlaků při nádechu a výdechu. Při výdechu dojde ke snížení systolického arteriálního tlaku a způsobí zvýšení arteriálního objemu v míšním likvoru. Ve stejnou dobu jsou stlačeny hrudní žíly a epidurální žíly, které nemohou pojmout systolický objem. Předpokladem je, že zvýšení systolického pulzního objemu způsobí kompenzační klesání objemu moku z hrudního do bederního subarachnoidálního prostoru. Tento mechanismus je závislý víc na respirační modulaci než na intrakraniální CSF pulzaci [26].

## Kapitola 5

# Metodologie

### 5.1 Výzkumný soubor

Tato práce byla zpracována formou experimentální studie, kdy bylo sledováno několik jedinců na anesteziologicko-resuscitačním oddělení při celkové narkóze i bez ní. Sledovaní pacienti byli předem indikováni k neurochirurgickému zákroku.

Do experimentu bylo zařazeno 10 jedinců z fakultní nemocnice Královské Vinohrady na základě doporučení neurochirurgů. Těchto 10 pacientů bylo vyšetřeno pomocí MRI a indikováno k neurochirurgickému řešení. Skupina indikovaných jedinců nebyla limitována věkem, pohlavím, barvou pleti ani žádnou jinou další okolností. Někteří pacienti byli při měření připojeni na respirátor, zbytek pacientů připojen nebyl.

### 5.2 Vlastní měření

Na základě indikací lékařů byli pacienti odesláni k neurochirurgickému zákroku. Vlastní snímání signálů bylo provedeno po neurochirurgickém zákroku na anesteziologicko - resuscitačním oddělení. Vlastní měření bylo provedeno u pacientů ve stabilizovaném stavu dle pokynů lékaře.

#### 5.2.1 Měřicí soustava

Měřicí zařízení bylo připojeno na nemocniční monitory Siemens SC-7000/8000, konkrétně naše snímací zařízení bylo připojeno mezi nemocniční monitor a vlastní čidlo. K měření signálů byla použita nemocniční čidla Codman. Kalibraci vlastních čidel nebylo možné provést, neboť čidla již byla zavedena v pacientech. Tudíž nelze provést kvantitativní porovnání naměřených signálů, což v našem případě není rozhodující, neboť toto není



**Obr. 5.1:** Laboratorní měřicí přístroj DRAK5 použitý při našem měření. Výrobce [60].

vlastním cíle práci. K ověření existence vlivu respirace na ICP a další signály nám stačí relativní měření.

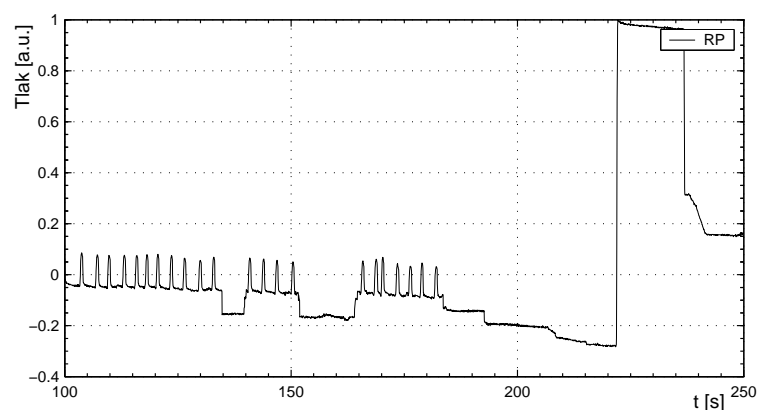
Naše soustava se skládala z kabeláže a 3-kanálového zesilovače s diferenciálními vstupy na bateriový provoz vlastní konstrukce. Dalším prvkem byl 4-kanálový A/D převodník DRAK5 of firmy Papouch s.r.o. [60], viz obrázek 5.1. Převodník DRAK5 má 4 diferenciální analogové vstupy a 16-bitový aproximační A/D převodník, který je pro každý vstup kalibrován s rozlišením 0,1 mV. Maximální vzorkovací frekvence je 5000 Hz nezávisle na počtu měřených vstupů. Pro přenos dat je určeno rozhraní USB a 10/100 Ethernet. Z rozhraní USB může být DRAK5 i napájen. V našem případě byl DRAK5 napájen přes USB rozhraní, po kterém byla rovněž data přenášena přímo do PC. Měřené signály jsou připojeny konektory BNC na předním panelu kde jsou také všechny činnosti indikovány kontrolkami.

### 5.2.2 Snímané signály

Pomocí měřicí soustavy popsané výše byly sledovány hodnoty těchto parametrů:

- systémový arteriální tlak (SAP)
- centrální venózní tlak (CVP)
- respirační tlak (RP), byl snímán pouze u pacientů, kteří byli připojeni na respirační přístroj
- intrakraniální tlak (ICP)

Obvykle byly sledovány jen tři signály najednou. U pacientů, kteří byli připojeni na respirátor se měřila křivka respiračního tlaku (RP). Je důležité si uvědomit, že při normální respiraci dochází při nádechu k podtlaku v dutině hrudní, kdežto u pacientů na



**Obr. 5.2:** *Příklad evidentně chybného záznamu RP signálu.*

respirátoru dochází naopak při nádechu k přetlaku v dutině hrudní, neboť je vzduch do těla „tlačen“.

Některá data jsme museli z dalšího zpracování vyřadit, kvůli evidentně špatně naměřeného signálu, viz příklad na obrázku 5.2.

Seznam provedených měření je uveden v tabulce Tab. 5.1, kde je uvedeno jaké signály se měřily, jaké byly parametry měření a jakou metodu jsme použili k analýze.

### 5.3 Analýza dat

K vyhodnocení naměřených dat bylo využito výhradně softwaru MATLAB<sup>®</sup> firmy Math Works Inc. [51] (český distributor HUMOSOFT, s.r.o. [39])

Při vlastní analýze jsme se zaměřili na srovnání průběhu tlaků ICP, CVP a RP. Hledali jsme souvislost mezi  $ICP \rightleftharpoons RP$ ,  $ICP \rightleftharpoons CVP$  a  $CVP \rightleftharpoons RP$ . Zaměřili jsme se převážně na použití „vizuálních“ metod k posouzení těchto souvislostí, protože se jednalo zejména o posouzení existence souvislostí mezi měřenými tlaky.

Před vlastním posouzením byla naměřená data nejprve matematicky analyzována. Jako nejvhodnější metody analýzy se jevíly následující metody:

- Spektrální analýza pomocí Fourierovy transformace (FT) – viz 5.3.1.
- Filtrační analýza Savitzky-Golay filtrem – viz 5.3.2.
- Filtrační analýza pomocí IIR filtru – viz 5.3.3 .
- Výpočet korelačních koeficientů IIR filtrovaných signálů – viz 5.3.4.

#	Soubor	$f_s$ [Hz]	$N$	$t$ [s]	RP	CVP	ICP	SAP	FT	SG	IIR/Kor.
1	060320-000	50	2000	40	x		x	x	x	x	
2	060320-002	200	2000	10	x	x		x	x	x	
3	060320-004	5	613	123	x	x		x	x	x	
4	060320-005	50	6556	131	x	x	x		x	x	x
5	060322-004	10	28265	2827	x	x	x		x	x	x
6	060720-000	20	2680	134	x		x	x	x	x	
7	060720-001	20	6000	300	x	x		x	x	x	
8	060720-002	20	6000	300	x		x	x	x	x	
9	061019-000	20	6000	300	x	x	x	x	x	x	x
10	061019-001	20	6000	300	x	x	x		x	x	x
11	061019-002	20	6000	300	x	x	x		x	x	x
12	061019-003	20	6000	300	x	x	x		x	x	x
13	061019-004	20	6000	300	x	x	x		x	x	x

**Tab. 5.1:** Tabulka jednotlivých měření. # – číslo měření, Soubor – název datového souboru,  $f_s$  – vzorkovací frekvence,  $N$  – počet nasnímaných vzorků (čísel),  $t$ [s] – délka snímaného signálu. RP, CVP, ICP, SAP – snímané signály v daném měření. FT, SG, IIR/Kor. - určuje zda byla provedena daná analýza: FT - spektrální analýza pomocí FT, SG - filtrace pomocí Savitzky-Golay filtru, IIR/Kor. - analýza pomocí IIR filtru a korelační analýza.

### 5.3.1 Spektrální analýza

#### Fourierova transformace - základní pojmy

Spektrální analýza signálu se provádí pomocí Fourierovy transformace, která je založena na matematickém faktu, že „každý“<sup>1</sup> časový signál lze napsat jako součet „nekonečně“ mnoha sinusových signálů, přesněji zapsáno:

$$f(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} F(f) e^{i2\pi ft} df, \quad (\text{Inverzní Fourierova transformace}), \quad (5.1)$$

$$F(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) e^{-i2\pi ft} dt = \mathcal{F}\{f(t)\} \quad (\text{Fourierova transformace}). \quad (5.2)$$

Rovnice (5.1) říká, že naměřený časový signál  $f(t)$  lze zapsat jako „součet“ (integrál) nekonečně mnoha harmonických funkcí (*sinus* a *cosinus*) o všech možných frekvencích ( $f \in (-\infty; +\infty)$ ) s tím, že každá frekvence  $f$  je při „sčítání“ vynásobena hodnotou  $F(f)$ . Proto právě funkce  $F(f)$  vyjadřuje míru zastoupení každé frekvenční složky o frekvenci  $f$  v původním časovém signálu. Funkce  $F(f)$  se vypočte podle vztahu (5.2) a nazývá se *Fourierovou* transformací (FT, značí se  $\mathcal{F}\{f\}$ ) nebo také frekvenčním spektrem signálu  $f(t)$ .

Na okraj poznamenejme, že přiřazení  $f(t) \xleftrightarrow{\mathcal{F}} F(f)$  je jednoznačné. Proto pokud provádíme analýzu signálu  $f(t)$  (časová doména) nebo analýzu spektra  $F(f)$  (frekvenční doména) díváme se v podstatě na ten stejný objekt pouze ze dvou různých pohledů. Každý z těchto přístupů (pohledů) má svoje výhody a nevýhody, které krátce zmíníme.

#### Postup zpracování a analýzy signálů

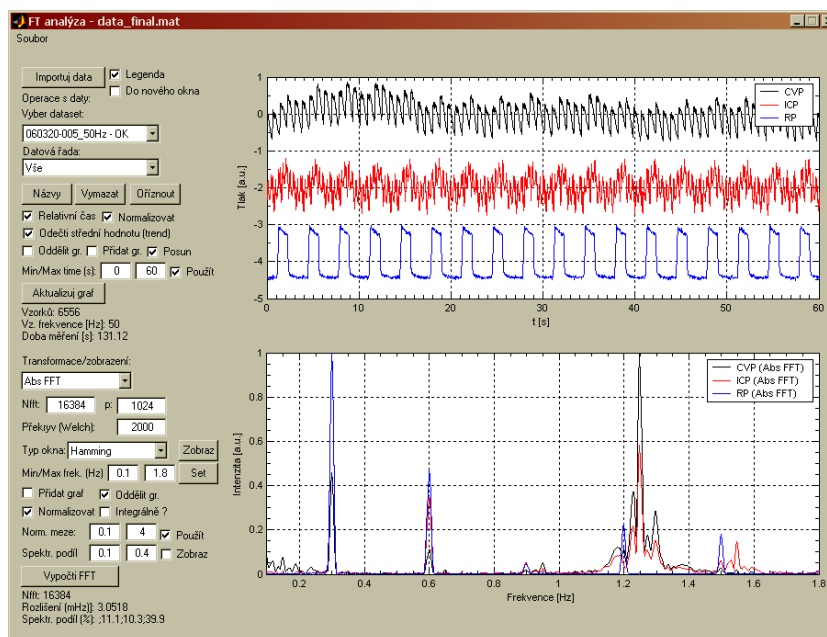
Pro frekvenční analýzu jsme použili vlastní v MATLABu<sup>®</sup> naprogramovaný SW v podobě grafického uživatelského prostředí, které umožňuje přímý import naměřených dat, uložení těchto dat v podobě jednotlivých „datasetů“. Pro analýzu dat pak tento SW umožňuje výpočet FT pomocí počítačového FFT algoritmu<sup>2</sup>, který je implementován v Matlabu<sup>®</sup> funkcí s názvem `fft`<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Musí platit jisté matematické předpoklady – transformovaný signál musí být tzv. kvadraticky integrovatelný  $f(t) \in \mathcal{L}^2$  (mít konečnou energii), což je v našem případě vždy splněno.

<sup>2</sup>V případě diskrétních, tj. navzorkovaných signálů (naš případ), se počítá tzv. *Diskrétní FT* pro jejíž výpočet existuje velmi rychlý algoritmus zvaný *rychlá fourierova transformace* (FFT-Fast Fourier Transform). Další detaily viz např. [22].

<sup>3</sup>V dalším textu značíme matlabovské funkce takto zvýrazněné.

SW dále nabízí výpočet *spektrální hustoty výkonu* (PSD) pomocí různých metod. PSD je velmi podobné spektru FT, nicméně hlavní rozdíl je v tom, že PSD vyjadřuje jaký výkon na dané frekvenci (resp. v daném frekvenčním intervalu) signál nese. Výpočtu PSD jsme s výhodou použili pro vizuální porovnání spekter, neboť v některých případech bylo PSD názornější než FT a také je výhodou, že MATLAB® pro výpočet PSD nabízí mnohé sofistikované funkce.



Obr. 5.3: Náhled programu pro analýzu dat ve frekvenční oblasti.

## Úprava dat před zpracováním

Před vlastním zpracováním dat byly s měřenými daty provedeny následující operace:

1. Data, která byla evidentně vadná byla odstraněna (buď se signál neanalyzoval vůbec nebo pouze jeho část), viz např. obrázek 5.2.
2. Odstranění střední hodnoty signálu (tj.  $\bar{f}$ ) resp. odečtení lineárního trendu (popsáno níže).
3. Amplitudová normalizace signálu, viz rovnice (5.3).
4. Vynásobení signálu okénkem (nejčastěji Hamming) - viz rovnice (5.4).

Před vlastním výpočtem jsme ze signálu odstranili střední hodnotu signálu  $\bar{f}$ , dostali jsme tedy signál:  $f' = f(t) - \bar{f}$ , což při frekvenční analýze nehraje roli. Pokud to bylo vhodné byl také ze signálu odečten lineární trend pomocí matlabovské funkce `detrend`, který by zbytečně vnášel do spektra nepřesnost. To znamená  $f' = f(t) - (\alpha t + \beta)$ , kde koeficienty lineární regrese  $\alpha, \beta$  jsou určeny metodou nejmenších čtverců.

Protože nám nešlo o míru určení vlivu respirace, ale pouze prokázat existenci tohoto vlivu, byla data před výpočtem amplitudově normalizována:

$$f'_n(t) = \frac{f'(t)}{\max(|f'(t)|)}, \quad (5.3)$$

kde  $f'_n(t)$  je pak normalizovaný signál. Tento krok nemá ani tak vliv na vlastní výpočet FT, ale byl proveden spíše pro lepší vizuální kontrolu dat (signály pak mají v grafech stejnou amplitudu).

#### *Okénkování – windowing*

Před výpočtem FT jsme dále signál  $f'_n(t)$  násobili tzv. okénkovou funkcí  $w(t)$ <sup>4</sup>:

$$f''_n(t) = f'_n(t) w(t). \quad (5.4)$$

To je z důvodu kompromisu mezi spektrálním rozlišením (jak moc jsou úzká maxima ve spektru) a tzv. *spektrálním přeléváním*<sup>5</sup>, což lze nejlépe pochopit z obrázku 5.4. Jako vhodné se nám osvědčilo *Hammingovo* okno, které jsme výhradně používali.

### Výpočet frekvenčního spektra

Výpočet spektra bylo možné v SW provést několika způsoby. Podle toho jsme dostali různé varianty spektra, které jsou v legendách grafů s výsledky označeny následovně:

**ABS FT:** Amplitudové spektrum – funkce  $|F(f)|$  z rovnice (5.2).

**Power FT:** Výkonové spektrum nebo-li periodogram – funkce  $|F(f)|^2$ .

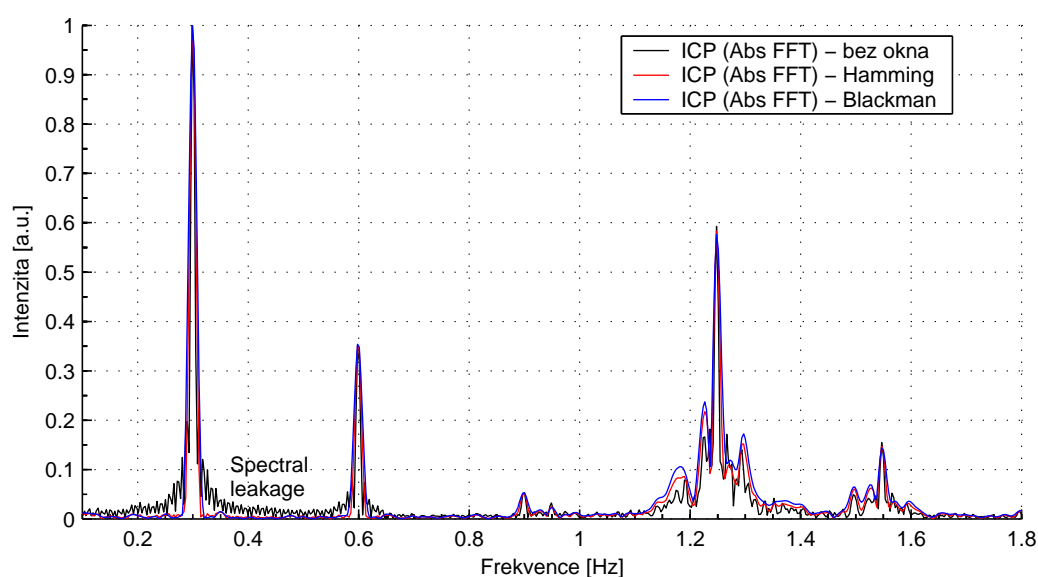
**Welch:** PSD vypočtené pomocí Welchovy metody.

K výpočtu *ABS FT* a *Power FT* byla použita FFT (funkce `fft`). K výpočtu aproximace PSD (viz sekce 5.3.1) pomocí *Welchovi* metody byla použita funkce `pwelch`. Welchova

<sup>4</sup>Anglicky se tento proces nazývá *windowing*.

<sup>5</sup>Angl. spectral leakage. Přelévání je způsobeno tím, že nepočítáme FT nekonečně dlouhého signálu, ale signálu omezeného v čase (což je zřejmé neboť naše měření je časově omezené.) Důvody proč tomu tak je viz např. [22].





**Obr. 5.4:** Spektrum naměřeného ICP signálu. Velmi dobře jsou vidět maxima související s respirací - frekvence 0,3Hz (první harmonická složka), 0,6Hz (druhá harmonická složka). Vliv srdeční činnosti je velmi dobře patrný v podobě maxima na frekvenci 1,25Hz. Výpočet spektra je proveden bez okénka (černě), pomocí Hammingova okna (červeně) a Blackmanova okna (modře). Pokud se nepoužije okno je evidentní vliv spektrálního přelévání (oscilace kolem prvního a druhého maxima), kdy se energie ve spektru z maxima přelévá do okolních frekvencí. Použitím okna se zamezí tomuto efektu, ale zároveň platíme daň za menší rozlišení (peak maxima je o něco širší).

metoda v podstatě rozdělí signál na více úseků s daným překryvem a z těchto úseků se pak počítá spektrum pomocí FT. Výsledné spektrum je pak průměrem těchto jednotlivých spekter, detaily viz [77]. Welchova metoda se nám zejména osvědčila u delších signálů, kdy spektrum signálu dobře „vyhladila“ - viz např. spektrum na obrázku 6.6.

### Zobrazení dat a jejich analýza

Před vlastním zobrazením jsme spektra normovali dvěma způsoby:

- Amplitudově - viz rovnice (5.3), takže max. hodnota spektrální křivky byla 1.
- Integrálně - spektrální křivku jsme normovali tak, že plocha pod křivkou v daném frekvenčním intervalu byla jednotková (100%)<sup>6</sup>.

Při integrální normalizaci jsou „zachovány“ poměry spekter jednotlivých signálů, tj. v tom smyslu, že při vizuálním porovnání spekter signálů vidíme jejich vzájemné/rozdílné rozložení energie ve spektru. Dále jsme pak mohli v SW vypočítat jakým dílem energie do spektra přispívá daný frekvenční interval (např. pro respiraci 0,05–0,45 Hz), tj. obdobným způsobem alespoň zhruba kvantifikovat příspěvek jednotlivých vlivů (respirace, srdeční puls) obdobně jako v případě MRI EPI metody (viz sekce 4.3.2).

Výsledky spektrální analýzy jsou uvedeny v kapitole 6.1.

#### 5.3.2 Vyhlazení signálů pomocí Savitzky-Golay filtru

Filtrační analýza pomocí Savitzky-Golay filtru (SG) byla zpracována postupem, který je popsán níže.

1. Před-zpracování dat
  - (a) Vyloučení vadných dat stejným způsobem jak bylo popsáno výše (5.3.1).
  - (b) Odečtení střední hodnoty případně lineárního trendu (viz 5.3.1).
  - (c) Normalizace signálu podle amplitudy (viz rovnice (5.3)).
2. Aplikace SG filtru. Filtr jsme aplikovali pouze na signály ICP, CVP a SAP.
3. Normalizace amplitud filtrovaného signálu - viz bod 1c.

---

<sup>6</sup>K výpočtu plochy pod spektrální křivkou byla použita trapezodální aproximace - funkce `trapz`.

Vyhlazení signálů bylo provedeno pomocí Savitzky-Golay (SG) filtru. SG filtr je polynomiální filtr, který pracuje na principu lokální polynomiální regrese [57], což v našem případě umožňuje „přibližně“ odfiltrovat vyšší frekvenční složky (srdeční vliv) v signálu, tak abychom mohli rychle vizuálně porovnat průběh vyhlazených tlaků (CVP, ICP) a respiračního tlaku (RP). Aplikace SG filtru na získaná data byla provedena pomocí matlabské funkce `smooth` s parametrem `sgolay`.

Výsledky filtrační SG analýzy jsou uvedeny v kapitole 6.2.

### 5.3.3 Filtrace pomocí IIR filtru

Použití IIR (Infinite Impulse Response) filtru a korelační analýza byla provedena pouze pro případ měření, kdy byly současně měřeny signály RP, CVP a ICP, což bylo 7 měření - viz tabulka 5.1. Postup zpracování byl následující:

1. Před-zpracování dat je naprosto identické jako v případě použití SG filtru - viz 5.3.2.
2. Aplikace IIR filtru na křivky ICP a CVP. RP jsme nefiltrovali. Parametry použité filtru jsou uvedeny níže.
3. Normalizace amplitud IIR filtrovaných signálů (viz rovnice (5.3)).

Byl použit IIR filtr, neboť naším cílem je odfiltrovat frekvence již okolo frekvence 1 Hz. FIR filtr (Finite Impulse Response), což je druhý možný typ, se pro tento případ nehodí. Parametry použitého IIR filtru byly následující:

- Typ: Chebyshevův filtr typu I. Minimální řád filtru se počítá automaticky.
- Dolní propust (lowpass filtr) s frekvencemi  $F_{pass} = 0,4$  Hz a  $F_{stop} = 0,6$  Hz. To znamená, že filtr propustí frekvenční složky do frekvence 0,4 Hz a vyšší frekvence již nepropustí. IIR filtr nám tedy propustí ze signálu pouze složky související s respirací.

Zmíněný IIR filtr byl aplikován pomocí matlabské funkce `cheb1ap`. IIR filtraci jsme provedli zejména proto, abychom mohli následně vypočítat korelační koeficient (viz 5.3.4) mezi IIR filtrovanými signály ICP, CVP a RP. Výsledky IIR analýzy jsou v kapitole 6.3.

### 5.3.4 Výpočet korelačních koeficientů

#### Význam korelačního koeficientu a jeho výpočet

Dalším krokem byl výpočet korelačních koeficientů, tj. míry lineární závislosti mezi jednotlivými IIR filtrovanými (viz 5.3.3) signály RP, ICP a CVP. Korelační koeficient mezi

dvěmi signály  $X$  a  $Y$  je definován následovně:

$$\rho_{X,Y} = \frac{E((X - \mu_X)(Y - \mu_Y))}{\sigma_X \sigma_Y}, \quad (5.5)$$

kde  $E$  je operátor matematického očekávání,  $\mu_X = E(X)$  je střední hodnota signálu  $X$  a  $\sigma_X = E(X^2)$  je střední kvadratická (standardní) odchylka signálu  $X$ . Obdobně pro  $Y$ .

Hodnota korelačního koeficientu je rovna 1 v případě přímé lineární závislosti ( $X$  roste  $\Rightarrow Y$  úměrně roste), -1 v případě nepřímé lineární závislosti ( $X$  roste  $\Rightarrow Y$  úměrně klesá). Ve všech ostatních případech, tj.  $\rho_{XY} \in (-1; 1)$ , korelační koeficient určuje míru lineární závislosti. Čím blíže je hodnota  $\rho_{XY}$  1 nebo -1, tím je lineární závislost mezi  $X$  a  $Y$  silnější. Zdůrazněme, že se jedná o míru lineární závislosti:  $\rho_{XY} = 0$  pouze znamená, že  $X$  a  $Y$  nejsou lineárně závislé, tudíž mezi nimi může být jiná závislost - např. kvadratická, nebo jinak složitější.

V našem případě výpočet má smysl, neboť očekáváme, že např. s rostoucím RP poroste i ICP nebo opačně.

Pro náš případ máme signály diskrétní, tj. určitý počet naměřených hodnot. Např. naměřené hodnoty RP označme jako  $x = (x_1, x_2, \dots, x_N)$  a hodnoty ICP jako  $y = (y_1, y_2, \dots, y_N)$ . Korelaci mezi  $x$  a  $y$  (RP a ICP) pak vyjadřuje tzv. *Pearsonův* korelační koeficient, který je nejlepším aproximací korelace mezi  $x$  a  $y$ :

$$r_{XY} = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{(n-1)s_x s_y}, \quad (5.6)$$

kde  $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$  je střední hodnota signálu  $x$  a  $s_x = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$  je střední kvadratická odchylka signálu  $x$ . Obdobně pro  $y$ .

### Postup korelační analýzy

- Po IIR filtraci signálů se provede opět normalizace amplitud.
- Pokud je to nutné, křivky se vůči sobě posunou v čase, aby byly souběžné (ve fázi). Tj. například pokud roste RP pak evidentně roste i ICP, ale nepatrně později - to by výrazně zhoršilo určení korelace. Z obrázku je totiž patrné, že zde existuje silný vliv, ale fázově zpožděný - viz např. obrázek 6.5.
- Výpočtem se korelační koeficienty mezi jednotlivými signály podle vztahu (5.6) – k tomuto účelu slouží v matlabovská funkce `corrcoef`.

Výsledkem korelační analýzy je pak matice korelačních koeficientů, které udávají míru lineární závislosti mezi jednotlivými signály. Hodnoty korelačního koeficientu nad 0,6

můžeme považovat za velmi dobré. Vzhledem k tomu, že jsme před výpočtem korelací prováděli dodatečnou úpravu dat - tj. IIR filtrování a fázový posun, proto hodnoty pod 0,6 budeme považovat za nedostatečné (bez před-zpracování dat bychom jinak hodnoty  $\leq 0,6$  akceptovali).

Je třeba si uvědomit, že skutečné křivky ICP, CVP závisí kromě respirace na řadě jiných faktorů, které naši hledanou závislost zeslabují. Pokud se stane (např. u měření 060322-004, viz tabulka Tab. 5.1), že v křivkách ICP a CVP jsou další nízké frekvence, viz obrázek 6.6, pak to samozřejmě negativně ovlivní korelační koeficient. Nicméně toto můžeme snadno rozpoznat při frekvenční analýze a dokonce i při prvním pohledu na časový průběh signálů po filtraci. Pokud by se nám podařilo tyto nízké frekvence kvalitně odfiltrovat, pak by korelační koeficienty rázem podstatně vzrostly.

Výsledky korelační analýzy je uveden v kapitole 6.3.2.

## Kapitola 6

# Výsledky měření a analýza dat

### 6.1 Spektrální analýza

Metodologie a vysvětlení spektrální analýzy pomocí Fourierovy transformace je popsáno v kapitole 5.3.1.

V případě spektrální analýzy uvažujeme souvislost mezi signály pomocí porovnání spekter (Fourierových transformací) časových signálů. Veliká výhody této analýzy je v tom, že neprovádíme s naměřenými daty, žádné předchozí manipulace, jako je tomu v případě IIR filtrací a korelací (viz kapitola 6.3). Odebrání trendu nebo normalizace, kterou provádíme nehraje v případě FT téměř žádnou roli<sup>1</sup>.

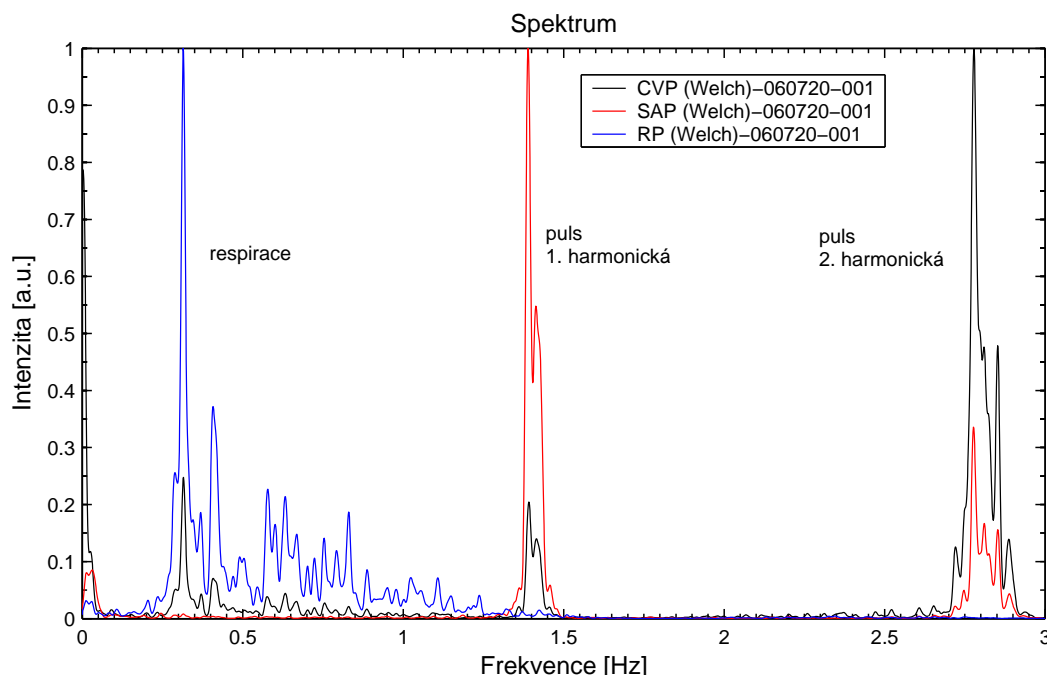
Protože se jedná o periodické děje, objeví se ve spektru frekvenční maxima, která představují frekvence, na kterých daný děj (signál) probíhá. Poznamenejme, že dokonale periodický signál má diskrétní spektrum – tj. obsahuje pouze přesně definované frekvence, které jsou násobkem tzv. základní frekvence (1. harmonická složka)<sup>2</sup>. Pro nás to znamená, že se ve spektru budou objevovat tzv. vyšší harmonické frekvence, které jsou násobkem základní frekvence.

K posouzení vlivů respirace budeme ve spektru ostatních signálů hledat frekvenční maximum odpovídající frekvenci respirace  $f_{RP}$ , které zjistíme ze spektra RP. Pokud se např. v signálu ICP objeví maximum na této frekvenci, pak to znamená, že signál ICP obsahuje tuto frekvenční složku, což prokazuje vliv respirace.

---

<sup>1</sup>Pouze odstraníme de facto nulovou frekvenční složku, která nás stejně nezajímá.

<sup>2</sup>Pokud je děj přesně periodický s frekvencí  $f_0$ , pak spektrum je diskrétní a obsahuje pouze frekvence  $f_k = kf_0$ ,  $k \in \mathbb{N}$ , což jsou tzv. vyšší harmonické frekvence.



**Obr. 6.1:** Spektrum RP, CVP a SAP signálu. Ze spektra je patrný vliv respirace na CVP – RP i CVP spektrum obsahuje maximum na  $f_{RP} \approx 0,32$  Hz. Dále je patrná souvislost mezi CVP a SAP – frekvenční maximum na  $f_{puls} \approx 1,4$  Hz. Ve spektru je dále vidět 2. harmonická frekvence  $\approx 2,8$  Hz srdeční činnosti (další harmonické nejsou zobrazeny). Ze spektra je dále vidět, že zde není souvislost mezi SAP a RP.

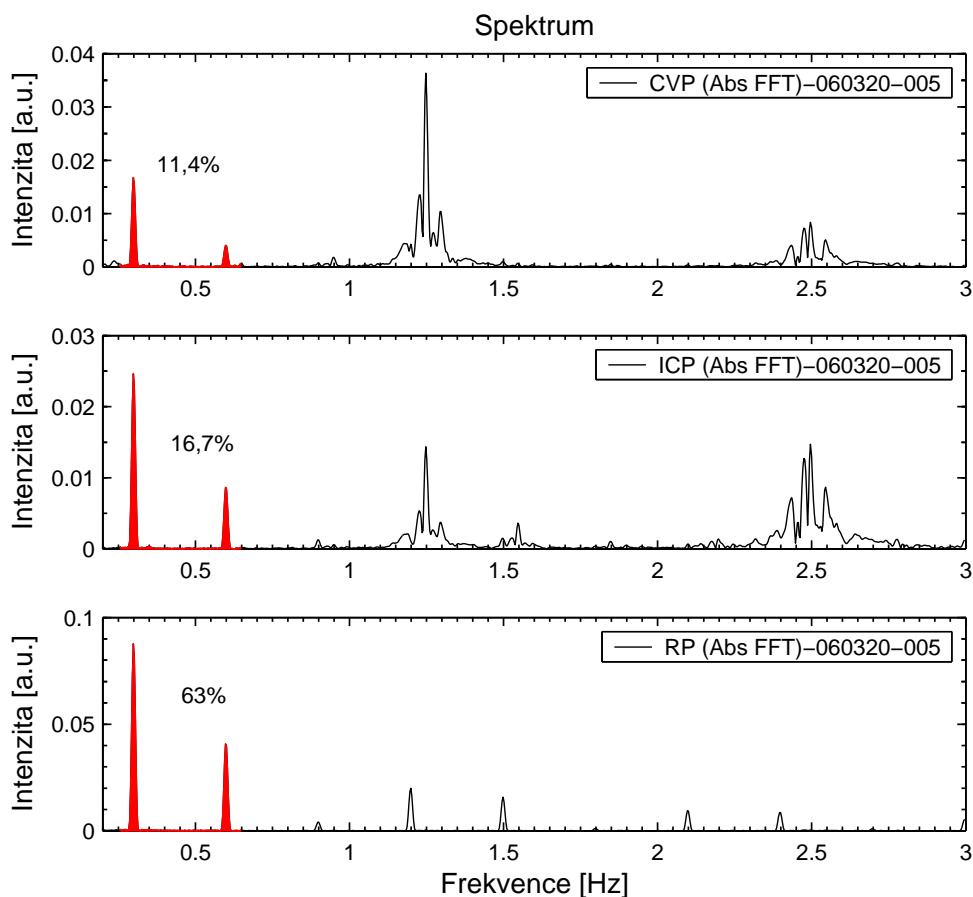
### 6.1.1 Souvislost RP–SAP, RP–CVP

Analýza spektra na obrázku 6.1 ukazuje vliv RP na CVP a ICP. Z grafu je patrná existence vlivu RP na CVP. Nicméně spektrum dále ukazuje, že RP na SAP vliv nemá. Jsou zde také vidět další harmonické frekvence, jak bylo zmíněno výše.

### 6.1.2 Vliv RP na ICP a CVP

Analýza spektra na obrázku 6.2 ukazuje vliv RP na CVP a ICP. Z grafu je patrná existence vlivu RP jak na CVP tak na ICP. V tomto případě byla provedena integrální normalizace a byl vypočten podíl plochy spektra na intervalu obsahujícím 1. a 2. harmonickou frekvenci respirace. Tento podíl může vyjadřovat relativní vliv respirace na daný signál, tj. vliv RP na ICP je  $\approx 16,7\%$ , vliv RP na CVP  $\approx 11,4\%$ .

Spektrální analýzu jsme provedli u všech dalších měření. Vliv respirace na tlak ICP a tlak CVP se prokázal u všech měření - viz obrázek C.3 na straně 86.



**Obr. 6.2:** Spektrum RP, CVP a ICP signálu. Ze spektra je patrný vliv respirace jak na ICP tak CVP: Oba signály CVP i ICP obsahují výrazné maximum jak na frekvenci  $f_{RP} \approx 0,3 \text{ Hz}$  (1. harmonická RP), tak na frekvenci  $\approx 0,6 \text{ Hz}$  (2. harmonická RP). Samozřejmě spektrum ICP a CVP obsahuje také srdeční frekvenční složku  $\approx 1,25 \text{ Hz}$  a její 2.harmonickou složku  $\approx 2,5 \text{ Hz}$ . V grafech je zobrazen podíl spektra (červeně zvýrazněná plocha) z intervalu  $(0,26;0,65) \text{ Hz}$ , který obsahuje 1. a 2. harmonickou složku RP. Spektrum byla normalizována integrálně (viz kapitola 5.3.1) na interval  $(0,1;3) \text{ Hz}$ , tj. plocha spektra na tomto intervalu představuje 100%.



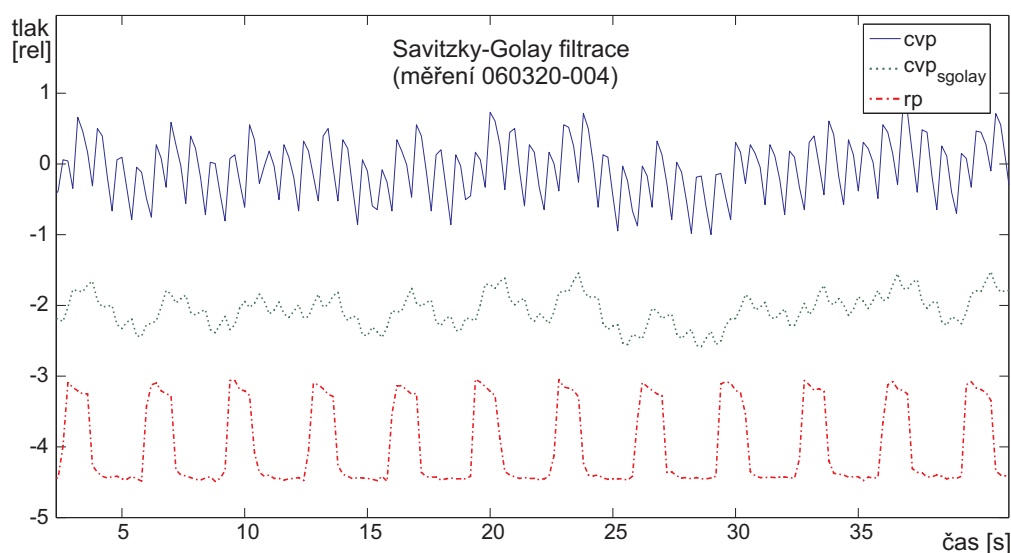
## 6.2 Filtrace pomocí Savitzky-Golay filtru

Metodologie a vysvětlení Savitzky-Golay (SG) filtrace je popsána v kapitole 5.3.2.

SG filtrace nám „vyhladí“<sup>3</sup> naměřený signál a tak nám umožní rychlou vizuální inspekci vzájemné závislosti jednotlivých signálů na nižších frekvencích, což je našim požadavkem. Signál RP nebyl filtrován, protože to není třeba, má dostatečně hladký průběh o nízké frekvenci a vůči němu vizuálně porovnáme souvislost se signály ICP, RP a případně SAP.

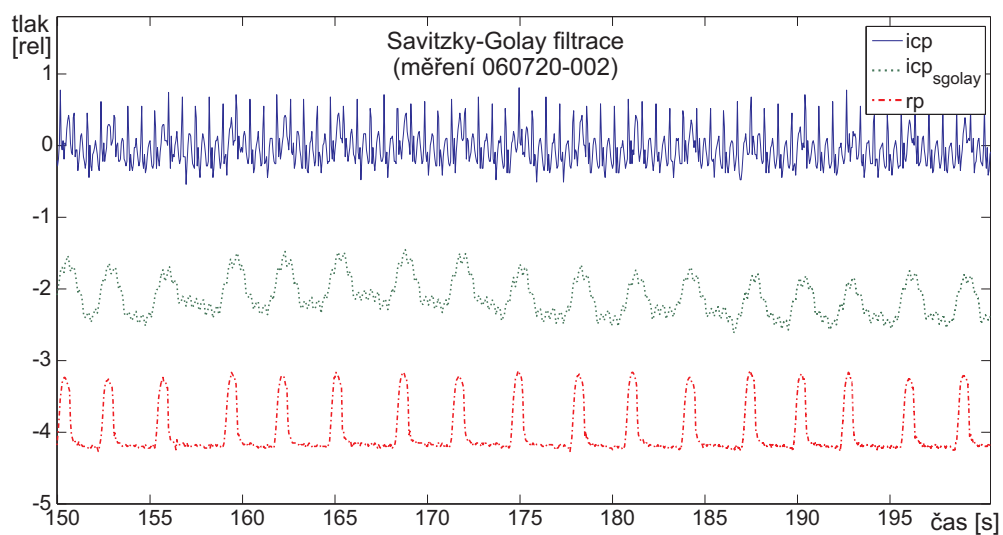
Aplikace SG filtrace je znázorněna na obrázku 6.3 resp. 6.4, kde je vidět aplikace SG filtru na CVP resp. ICP signál. Po filtraci je již dobře patrná fázově zpožděná korelace s respiračním signálem RP, což je přesně důvod, proč jsme SG vyhlazení použili – pro první rychlou vizuální inspekci korelace signálů.

Příklad SG filtrace je dále uveden v příloze na obrázku C.4 na straně 87.

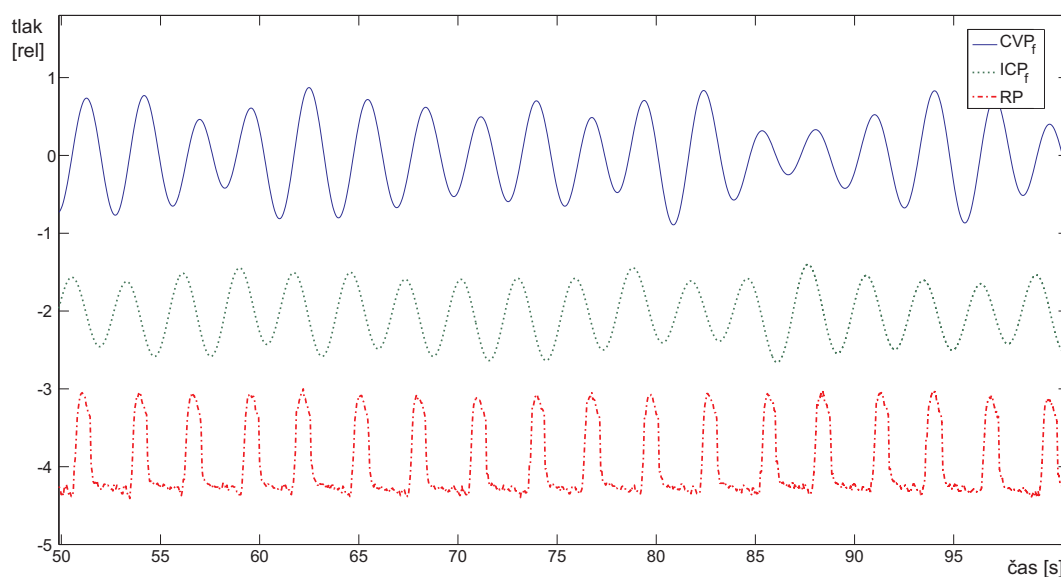


**Obr. 6.3:** Příklad SG filtrovaného CVP signálu. Na filtrovaném signálu  $cvp_{sgolay}$  je dobře vidět fázově zpožděná korelace s respirací (rp). Současně je vidět aplikace Savitzky-Golay na původní signál cvp.

<sup>3</sup>V podstatě odfiltruje vyšší frekvenční složku signálu.



**Obr. 6.4:** Příklad SG filtrovaného ICP signálu. Na filtrovaném signálu  $icp_{sgolay}$  je dobře vidět fázově zpožděná korelace s respirací ( $rp$ ). Současně je vidět aplikace Savitzky-Golay na původní signál  $icp$ .



**Obr. 6.5:** IIR filtrované signály (měření 061019-002). Srovnajte s původním časovým průběhem uvedeným na obrázku C.2 v příloze.

## 6.3 IIR filtrace a korelace

Metodologie aplikace IIR filtru byla popsána v kapitole 5.3.3, IIR filtrace byla použita u některých měření - viz tabulka Tab. 5.1. IIR filtr nám z naměřených signálů propustil frekvence 0-0,4Hz, kde předpokládáme vliv respirace. Tyto signály pak byly vzájemně korelovány, kapitola 5.3.4, nicméně problém mohl nastat tam, kde jeden ze signálů obsahoval nízké frekvence a další signály je neobsahovaly - viz obrázek 6.6.

### 6.3.1 Aplikace IIR filtru

Výsledek aplikace IIR filtru na naměřená data je na obrázku 6.5, pro srovnání jsou v příloze na obrázku C.2 (strana 85), uvedeny původní naměřené časové průběhy. Z obrázku je patrná vzájemná souvislost, tj. korelace, jednotlivých signálů CVP, RP a ICP – s rostoucím RP souběžně roste i ICP a CVP, ale s mírným časovým zpožděním. Z tohoto důvodu jsou před výpočtem korelace (viz sekce 6.3.2) signály vzájemně posunuty do fáze<sup>4</sup> – tento proces je názorně zobrazen na obrázku C.5 v příloze. Ostatní měření byla zpracována identickým způsobem.

### 6.3.2 Korelační koeficienty

Postup výpočtu a význam korelačních koeficientů je popsán v kapitole 5.3.4.

<sup>4</sup>Tj. aby křivky byly vzájemně souběžné, tedy aby maxima a minima křivek byla ve stejném čase.

Výpočet korelačních koeficientů se prováděl mezi IIR filtrovanými signály ICP, CVP a RP. Informace o IIR filtraci viz kapitoly 5.3.2 a 6.3.

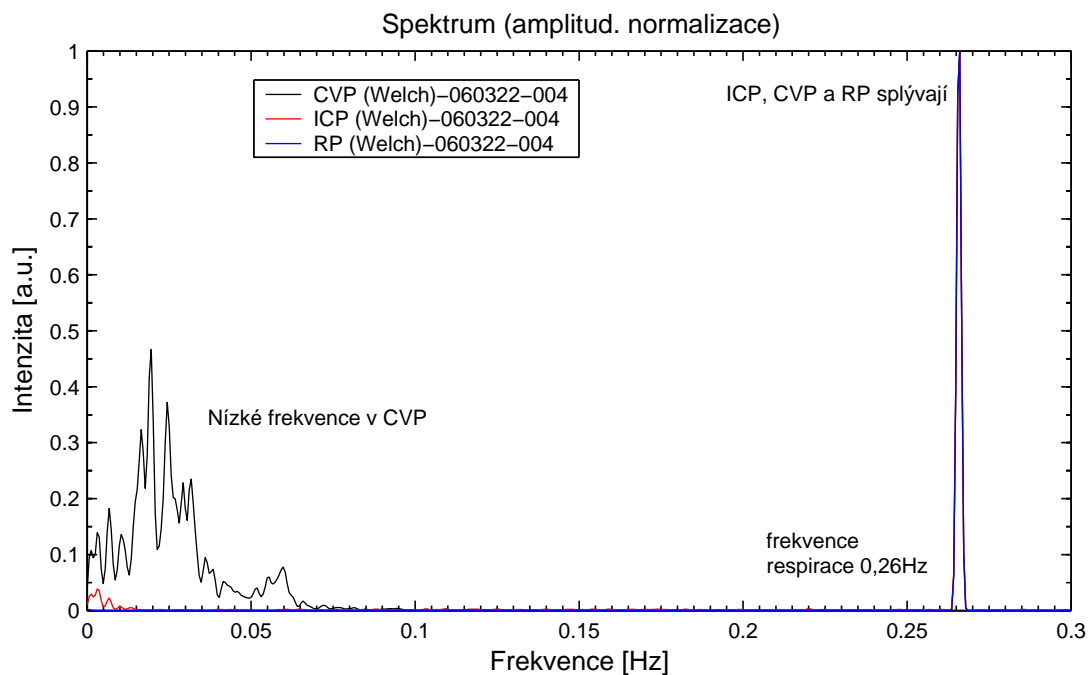
Výsledky korelační analýzy jsou přehledně uvedeny v tabulce Tab. 6.1. Nejlepší korelace, tedy míra závislosti vycházela mezi ICP a CVP ( $C_{ICP,CVP} = 0,7185 \pm 0,1652$ ). Velmi dobře také vychází lineární závislost mezi ICP $\rightleftharpoons$ RP ( $C_{ICP,RP} = 0,6992 \pm 0,1224$ ).

Závislost CVP $\rightleftharpoons$ RP také vychází u většiny měření silná  $C_{CVP,RP} \geq 0,6$ , nicméně je zajímavá nízká korelace CVP $\rightleftharpoons$ ICP a CVP $\rightleftharpoons$ RP u měření č. 060322-004. Jak vidíme z tabulky Tab. 5.1 toto měření trvalo přibližně 47 minut a pokud se podíváme detailně na spektrum (obrázek 6.6), snadno zjistíme důvod nízké korelace CVP s ostatními signály, kterým je existence nízkých frekvenčních složek a to pouze u CVP signálu. Jak již bylo zmíněno v kapitole 5.3.4, tento fakt způsobuje nízkou hodnotu  $C_{ICP,CVP}$  a  $C_{CVP,RP}$ , protože IIR filtr nám tyto nízké frekvence propustí. Oscilace lze také pozorovat přímo v časovém průběhu signálu - obrázek C.1.

Pokud bychom měření č. 060322-004 při výpočtu středních hodnot neuvažovali, pak by  $C_{ICP,CVP} = 0,77 \pm 0,11$ ,  $C_{ICP,RP} = 0,7 \pm 0,13$  a  $C_{CVP,RP} = 0,62 \pm 0,1$  což je ve všech případech „silná“ lineární závislost. U zbylých měřeních, která trvala podstatně kratší dobu (viz tabulka Tab. 5.1), tudíž se pomalé frekvence nemohly projevit, se tento fakt při výpočtu korelace neprojevil.

Měření	$C_{ICP,CVP}$	$C_{ICP,RP}$	$C_{CVP,RP}$
060320-005	0,7893	0,9356	0,7506
060322-004	0,3949	0,6937	0,3193
061019-000	0,5719	0,4909	0,4169
061019-001	0,9181	0,6495	0,6082
061019-002	0,7300	0,6650	0,6607
061019-003	0,8446	0,7356	0,6183
061019-004	0,7807	0,7239	0,6424
Průměr	0,7185	0,6992	0,5738
$\sigma$	0,1652	0,1224	0,1394

**Tab. 6.1:** Tabulka vypočtených korelačních koeficientů mezi jednotlivými IIR filtrovanými signály.  $C_{ICP,CVP}$  představuje korelační koeficient mezi signálem ICP a CVP,  $C_{ICP,RP}$  a  $C_{CVP,RP}$  obdobně mezi ICP $\rightleftharpoons$ RP resp. CVP $\rightleftharpoons$ RP. Dále je v tabulce uveden průměrný korelační koeficient (Průměr) z jednotlivých měření a střední kvadratická odchylka  $\sigma$ .



**Obr. 6.6:** Spektrum měření č. 060322-004, které trvalo 47 min, vykazuje evidentně existenci pomalých CVP oscilací s frekvencí v intervalu 15-33mHz (u RP a ICP tyto složky nejsou). Existence těchto pomalých vln v rámci dynamiky CSF je stručně zmíněno v kapitole 4.6. Podle tabulky Tab. 4.2 tato frekvence odpovídá B-vlnám. Tato skutečnost hrála také u tohoto měření roli v nízké hodnotě korelačního koeficientu mezi  $CVP \rightleftharpoons ICP$  a  $CVP \rightleftharpoons RP$ , viz tabulka Tab. 6.1. Vliv respirace je v tomto případě velmi dobře vidět - respirační maximum je u všech tří signálů, díky amplitudové normalizaci se zde signály dokonce přesně překrývají. Časový průběh, kde jsou pomalé oscilace také přímo vidět, je na obrázku C.1 v příloze.

## Kapitola 7

# Diskuse použitých metod a získaných výsledků

Hlavním cílem práce bylo prokázat vliv respirace na tlakové signály ICP a CVP, tj. prokázat korelaci mezi těmito veličinami. Pro tento účel jsme použili následující metody:

### 7.1 Použité metody

Způsob měření a analýzy jednotlivých signálů (tlaků) je popsáno v kapitole 5 týkající se metodologie. Zde je také popsáno jak a čím se data měřila a metody, které byly použity pro analýzu dat.

Na úvod zejména poznamenejme, že nám nešlo o to přesně kvantifikovat vliv respirace, ale hlavně tento vliv kvalitativně ohodnotit a ověřit, že je měřitelný (ověřitelný) použitými metodami. Už sám o sobě fakt, že jsme nemohli zkalibrovat tlaková čidla<sup>1</sup> a tak získat absolutní hodnoty tlaků nám naše výsledky relativizuje. Což je také důvod proč jsme mohli provádět např. amplitudovou (případně integrální) normalizaci, aniž by to něčemu vadilo.

#### 7.1.1 Korelační koeficienty

Výpočet korelačních koeficientů prokázal dobrou lineární závislost mezi signály RP, CVP a ICP - viz tabulka korelačních koeficientů Tab. 6.1 na straně 70.

V případě korelačních koeficientů IIR filtrovaných signálů jsme zmínili vliv pomalých oscilací na nízkou hodnotu korelačního koeficientu - viz kapitola 6.3.2 a obrázek 6.6.

---

<sup>1</sup>Čidla jednak již byla instalována v pacientech a i kdyby nebyla, pak nám je nemocnice ke kalibraci nezapůjčila.

Zde je nutné poznamenat, že korelace jsme prováděli po IIR filtraci, tedy ze signálu jsme odfiltrovali frekvence nad hodnotou cca 0,4 Hz, viz 5.3.3. Dále jsme signály vůči sobě (pokud to bylo nutné) posunuli v čase, aby byly ve fázi (vysvětlení viz 5.3.4). Toto samo o sobě jsou dost velké úpravy vstupních signálů, proto jsou výsledky korelační analýzy spíše ilustrativní, nikoliv kvantitativní, a hlavně jde o prokázání smyslu existence závislosti.

Je zřejmé, že pokud bychom prováděli korelace z původních nefiltrovaných signálů, korelační koeficienty by byly blízko nule a korelační analýza by pak nebyla vhodnou metodou pro studium závislosti signálů.

### 7.1.2 Savitzky-Golay filtrace

Další metodu, kterou jsme použili bylo vyhlazení křivky pomocí Savitzky-Golay filtru. Tato metoda je popsána v kapitole 5.3.2 a výsledky její aplikace v kapitole 6.2. Vyhlazením průběhu křivky se v podstatě odfiltrovali vyšší frekvence a zvýraznila se viditelnost pomalých oscilací souvisejících s respirací. Takto jsme mohli vizuální inspekci vyhlazených signálů již vidět vzájemnou korelaci signálů  $RP \rightleftharpoons ICP$ ,  $RP \rightleftharpoons CVP$ . Můžeme tedy říci, že SG vyhlazení tak splnilo svůj účel. Na závěr ještě poznamenejme, že touto metodou nelze nijak kvantifikovat míru vzájemné závislosti, což ovšem nebylo účelem.

### 7.1.3 Spektrální analýza

Spektrální analýzu jsme provedli u všech měření. Měření prokázala jednoznačně vliv existence vlivu respirace na tlak CVP a ICP - viz obrázek C.3 v příloze a kapitola 6.1.2.

Všechna měření, kde se provádělo měření SAP, spektrální analýza ukázala, že respirace nemá na průběh SAP vliv, obdobně jako na obrázku 6.1 v kapitole 6.1.1.

Veliká výhoda spektrální analýzy je v tom, že neprovádíme s naměřenými daty před výpočtem FT, žádné zásadní manipulace, jako je tomu v případě IIR filtrací a korelací (viz sec:analyza-iir-kor). Jak bylo již zmíněno odebrání trendu nebo normalizace, kterou provádíme nehraje v případě FT téměř žádnou roli. Z tohoto důvodu se nám jeví spektrální analýza na prokázání vlivu respirace na průběh ostatních tlaků jako velmi vhodná a současně velmi přesná, neboť maxima související s respirací resp. pulsem byla velmi dobře identifikovatelná.

Navíc jsme v případě FT mohli provést integrální normalizaci a vypočítat podíl plochy spektra na intervalu obsahujícím odpovídající respirační maximum (maxima). Tento podíl pak může ukazovat relativní vliv respirace na daný signál. Je to metoda obdobná jako

v případě určení relativního vlivu respirace na rychlost toku CSF, kterou použil Frieese a další [26], viz také kapitola 4.3.2.

Tento výpočet jsme orientačně provedli pouze u několika případů, vliv respirace na ICP se pohyboval v rozmezí  $\approx 10\text{-}20\%$ , vliv na CVP  $\approx 5\text{-}10\%$ . Nicméně záleží velmi na definici normalizačního intervalu a na volbě frekvenčního intervalu, kde uvažujeme vliv respirace. Např. je otázka zda zahrnout do intervalu i 2.harmonickou složku respirace. Nicméně při výpočtech se při daných zvolených parametrech ukazoval ve většině případů větší vliv<sup>2</sup> respirace na křivku ICP, než na CVP.

---

<sup>2</sup>Ve smyslu, že frekvenční interval odpovídající respirace zabíral větší část spektra. Tudíž v daném signálu je na respiračních frekvenci obsažen větší podíl energie signálu



## Kapitola 8

### Závěr

Kraniospinální systém u člověka je velice složitý. Jeho studium ztěžuje několik faktorů. V první řadě přímý přístup k tomuto systému za zachování jeho hydrodynamických poměrů je v podstatě nemožné. Také současné měření tlaků na více místech je zatím ojedinělé, velice nákladné a eticky těžko vysvětlitelné. Jako velice slibné se zdá být studium pomocí MRI metod, které jsou neinvazivní a umožňují např. přímé měření rychlosti toku CSF. Nicméně i MRI metody mají svá omezení a existují jejich různé varianty, detailněji viz kapitola 4.3.

Již Knoll [44] ve své studii na zvířatech (králíci) z roku 1886 prokázal, že tlakové proudění v cisterna magna není závislé jenom na srdeční činnosti, ale také na respiraci. Zaznamenal, že výdech byl doprovázen zvýšením CSF tlaku, zatímco při nádechu došlo ke snížení tlaku. Následně ve 20. století výše uvedenou skutečnost potvrdil Becher [8] na člověku. Stejně tak jako Ewig a Lullies [24] ukázali tlakové snížení CSF v bederním durálním vaku během hrudního nádechu a zvýšení CSF tlaku během hrudního výdechu. Naopak v průběhu abdominálního nádechu bylo pozorováno zvýšení a během výdechu snížení CSF tlaku.

V této práci bylo naším hlavním cílem prokázat existenci vlivu respirace na dynamiku CSF. Toho jsme měli dosáhnout měřením průběhu tlaků RP, ICP, CVP a SAP přímo na pacientech a jejich následnou analýzou. Z výše popsaných skutečností je zřejmé, že při měření na pacientech, nebude získávání dat tak jednoduché a jednoznačné jak se popisuje při hypotézách, kde se neuvažuje o vedlejších vlivech na organismu.

V obecné části popisujeme dynamiku CSF u zdravého jedince za fyziologických podmínek, kde se předpokládá, že při nádechu dojde k podtlaku intra-hrudní dutiny, což způsobí zvýšení poddajnosti a vyprázdnění páteřních epidurálních žil. Tímto je posílen tok CSF směrem kaudálním. Tento zvýšený inspirační žilní tok prochází nejdříve přes plíce a pak

teprve do intrakrania (detailněji viz kapitola 4.5).

Avšak naše měření probíhala také u pacientů připojených na respirátor, který způsobil opačnou situaci, tzn. při nádechu došlo k přetlaku v intra-hrudní dutině. Z tohoto důvodu můžeme předpokládat změnu v průběhu toku CSF. Můžeme tedy uvažovat, že u pacientů s umělou respirací bude průběh dynamiky CSF následující: Při fázi nádechu dojde k přetlaku intra-hrudní oblasti, což znamená, že se sníží poddajnost durálního vaku a nedojde k vyprázdění epidurálních žil, což vyústí v posílení toku směrem kraniiálním. Při výdechu pak dojde k posílení toku směrem kaudálním. Hypoteticky tedy průběh dynamiky u pacientů připojených na respirátor bude přesně opačný než u spontánní respirace. Nicméně tuto skutečnost jsme neměli možnost ověřit, protože k tomu bychom museli použít např. MRI metodu.

## 8.1 Význam popisu dynamiky v diagnostice

Správné porozumění popisu dynamiky mozkomíšního moku a jeho souvislostí s okolními vlivy (srdeční, dechové, pohybové) může přispět moderní medicíně k odhalení některých onemocnění, zejména CNS. Rozvoj neinvazivních zobrazovacích technologií (MRI, ultrasound) ve 2. polovině 20. století, umožnil vznik studií, které se zabývají přímo dynamikou a pulzačními pohyby krve, CSF a CNS struktur, aniž by při studiu docházelo k narušení sledovaného systému. Tento pokrok ve vědě je bezesporu velkou výhodou oproti starším invazivním metodám, neboť umožňuje větší variabilitu výběru probandů s menší časovou náročností, bezbolestný zákrok a nižší riziko poškození. Neinvazivní zobrazovací metody také umožňují vyšší kvalitu přesnosti ze získaných výsledků při výzkumech zaměřených na sledování hydrodynamiky a vzájemných biomechanických pochodů. Díky tomu se věda v současné době, intenzivněji zabývá jak kardiovaskulárními tak respiračními vlivy na dynamiku moku. Některé studie se snaží vyvinout neinvazivní metodu pro měření intrakraniální poddajnosti a tlaku [1], což by ještě zpřesnilo vyhodnocování výsledků, neboť by se mohly vyloučit některé vlivy měření jako je stres po zásahu do lidského organismu. Monitorování cévních zákonitostí a krevního toku, je základem pro porozumění mechanismu poškození míchy a prevence ischemických neurologických komplikací. [54].

Pomalé tlakové vlny CSF v uzavřeném pevném kraniu jsou stále zkoumány a jejich význam není přesně znám. Objasnění biologické role těchto vln může hrát důležitý význam u pacientů trpících poraněním hlavy nebo intrakraniální hypertenzí či hydrocefalem. Pomalé vlny CSF mohou odhalit důležité informace ohledně mozkových funkcí. [46].

Shroth a Klose [66] ve své práci z roku 1991 předpokládají, že tlakové posuny CSF hrají rozhodující roli při vývoji syringomyeli více než objemová zátěž. Tato hypotéza

nebyla zkoumána neinvazivní metodou.

## 8.2 Náměty pro další směr výzkumu

Zajímavé je pozorování toku CSF během zívání, ke kterému dospěli Schroth a Klose [66]. Zívání začíná hlubokým hrudním nádechem, po němž následuje uzavření glottis, dojde k nárůstu nitrobřišního tlaku a reflexní otevření úst. Tok likvoru je během tohoto procesu nejprve výrazně urychlen kaudálně, následně tok ustane při zvýšení nitrobřišního tlaku. Inspirační přítok krve se projeví za 2-3 s a vyústí ve zvýšení toku krve v interjugulární žíle, protože kaudální tok CSF je znemožněn v důsledku zvýšeného nitrobřišního tlaku.

Respirační systém jako jediný systém u člověka je ovlivňován jak nevědomě tak vědomě. Tento fakt je znám již dlouhá léta a slouží jako velmi významný faktor při prevenci a léčbě jak v západní tak východní medicíně. Skutečnost, že respirace je vědomě ovlivnitelný faktor, dovoluje dýchání vědomé ovlivnění jiných systémů organismu, v případě naší studie tedy vědomé ovlivnění tlakových veličin – ICP, CVP. Existuje zde tedy hypotetická možnost vědomého ovlivnění dynamiky v intrakraniálním a spinálním systému. Zatím nebyl proveden žádný výzkum se zaměřením na studium vlivu vědomého dýchání jako preventivního faktoru působícího v rámci dynamiky CSF, resp. využití této možnosti (např. ovlivnit dýchací stereotyp nebo použít různých režimů umělého respirátoru) k ovlivnění patologického stavu dynamiky CSF. V budoucích studiích by bylo určitě přínosné pokračovat tímto směrem.

## Příloha A

# Patologie - poruchy cirkulace likvoru

### A.1 Syndrom nitrolební hypertenze

Vyskytuje se při zvýšeném nitrolebním tlaku a obsahu. Jakákoliv změna obsahu nitrolebního prostoru, nová substance nebo zvětšení části normálního obsahu, se musí projevit na některé ze tří základních komponent, podrobně viz kapitola 2.3.2 [31].

Souborně se procesům, které zvětšují nitrolební obsah, říká expanzivní procesy nitrolební a jde nejčastěji o intrakraniální nádory, hematomy, otok mozku, hydrocefalus apod. Při nárůstu nitrolebního tlaku se zhoršuje krevní zásobení. Současně se zhoršuje žilní odtok, zhoršuje se mozkový metabolismus, zvyšuje se podíl anaerobní glykolýzy a acidóza. V důsledku toho se rozvíjí mozkový edém, který opět zvyšuje nitrolební hypertenzi. Může dojít i k bloádě likvorových cest a hydrocefalu [2].

Příznaky nitrolební hypertenze jsou bolesti hlavy, obvykle špatně reagující na analgetika, někdy se zvyšují vleže nebo použitím břišního lisu (při kašli, kýčání, tlaku na stolicí). Často se dostávají ráno po probuzení a ustupují, když nemocný vstane z lůžka. Druhým nejčastějším příznakem je zvracení, někdy náhle a bez současné nauzey. Bývají závrativé stavy. Při narůstání nitrolební hypertenze dochází k poruše vědomí jak kvantitativní tak i kvalitativní. Mohou být příznaky, které imponují jako meningeální (pseudomeningické). Na očním pozadí se rozvíjí městnavá papila [36]. Výrazněji intrakraniální hypertenze způsobuje hypoventilaci, která vede k hypoxii, hyperkapnií, v důsledku které dochází k vazodilataci a dalšímu zvýšení intrakraniálního tlaku [2].

## A.2 Syndrom nitrolební hypotenze

Vzniká snížením obsahu likvoru při jeho úniku, nejčastěji po penetrujících úrazech (likvorové píštěle), po některých infekcích, intoxikacích, u některých nemocných také po lumbální punkci. Klinické příznaky jsou podobné nitrolební hypertenzi, ale jde o situace podstatně méně nebezpečné. Bolesti hlavy se dostavují typicky ve vertikální poloze, vleže se zmírňují a často zcela mizí, někdy bývá nauzea až zvracení, závratě i psychické poruchy, často meningeální syndrom [2].

## A.3 Mozkový edém

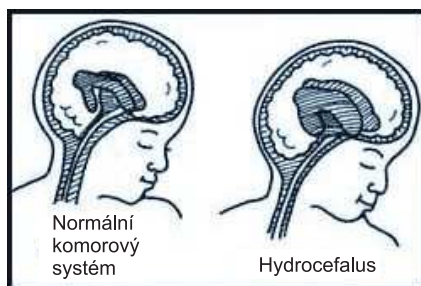
Jde o zvýšený obsah tekutiny (filtrát plazmy, ultra-filtrát, voda, likvor) jednak v mezibuněčných prostorech, jednak v buněčných. Protože je mozek obklopen pevnou kostěnou strukturou akumulace tekutiny tlačí cévy. Často dochází k vážnému snížení krevního toku a destrukci mozkové tkáně [31]. Hlavním mechanismem, který vede k mozkovému edému, je porucha hematoencefalické bariéry a hypoxie mozkových buněk [63]. Klinické příznaky mozkového edému závisí na lokalizaci a množství zvýšeného obsahu tekutiny [2].

## A.4 Meningeální syndrom

Jde o soubor příznaků, který vzniká drážděním mozkomíšních plen patologickým procesem, nejčastěji zánětem (meningitidy), krvácením (subarachnoidálním) nebo nádorovým rozsevem. Meningeální syndrom se projevuje bolestmi hlavy, zvracením (s nauzeou i bez ní), přecitlivělostí na vnější podněty jako světlo, hluk a v těžších případech i poruchami vědomí. Následkem podráždění mozkomíšních plen vzniká spasmus šíjových a zádočných svalů [2].

## A.5 Hydrocefalus

Při poruše cirkulace likvoru dochází k jeho zmnožení, někdy městnání v části likvorových prostor, zvyšuje se likvorový tlak a dochází k rozšíření komorového systému - vzniká hydrocefalus, viz obrázek A.1. Hydrocefalus je dle Amblera definován jako stav zvětšeného objemu mozkových komor a označuje se také jako hydrocefalus interní. Jen vzácně může dojít také ke zvětšení objemu subarachnoidálních prostor a mluví se o hydrocefalu externím. Většinou však dochází k rozšíření subarachnoidálních prostor v důsledku mozkové atrofie [31, 2].



**Obr. A.1:** Rozdíly komorového systému při normální stavu a hydrocefalu (zdroj [14]).

Příčinou hydrocefalu je hlavně porucha resorpce, a proto většina hydrocefalů je obstrukčních. Projevuje se různě vyjádřeným syndromem nitrolební hypertenze a u kojenců s neuzavřenými lebečními švy zvětšováním obvodu hlavičky. Hydrocefalus je možno léčit provedením zkratové operace (vytvořením *shuntu*) s drenáží likvoru do peritoneální dutiny nebo jugulární žíly [31, 6].

Obstrukční hydrocefalus se dělí na komunikující (není porušena komunikace mezi jednotlivými komorami), kdy obstrukce je mimo komorový systém, především v oblasti subarachnoidálních prostor a v důsledku toho dochází ke zhoršené resorpci. Vzniká po různých infekcích mozkových plen (záněty, krvácení, traumata), kdy vznikají arachnoidální adheze. Do této skupiny patří jako samostatná jednotka normotenzní hydrocefalus (NPH), který má charakteristickou příznakovou triás: demence, poruchy chůze a inkontinence moče bez vyjádřeného syndromu nitrolební hypertenze. Příčinou hydrocefalu mohou být i perinatální poruchy (infantilní hydrocefalus) [31, 2, 36].

Hydrocefalus nekomunikující vzniká obstrukcí v komorovém systému s následnou bloádou likvorové cirkulace. Je způsobován hlavně tumory v oblasti III. a IV. komory a mokovodu (Sylviov kanálek), ale i stenózou mokovodu po zánětech, krvácení nebo traumatech. Hydrocefalus vzniká i u některých vývojových anomálií s okluzí foramen Magendie a Luschkae [2, 31].

Klinické symptomy u akutního obstruktivního hydrocefalu mohou způsobit bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, ospalost a poruchu vědomí. Klinické symptomy u chronického hydrocefalu mohou být symptomy v důsledku snížené poddajnosti a sníženého krevního tlaku ataktická chůze, mentální porucha, močová inkontinence, normální CSF tlak (pak hovoříme o normotenzním hydrocefalu [2, 36, 9, 32]).

Již v roce 1943 O'Connell poprvé správně předpokládal, že zvýšení CSF tlaku (tj. ICP - Intracranial Pressure) v komorách může způsobit komunikační hydrocefalus aniž by došlo ke zvýšení střední hodnoty ICP [56]. Je tedy nutné uvažovat vliv časové dynamiky ICP

a následně pak moderní teorie zdůrazňují důležitost pulzací CSF pro vysvětlení patologie komunikačního hydrocefalu.

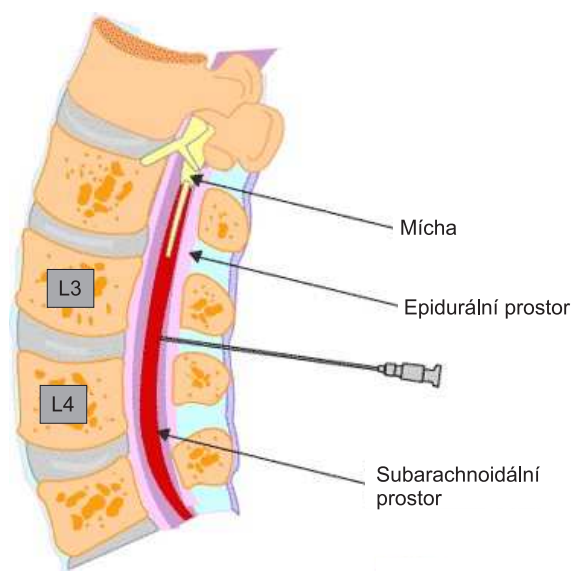
Současné nejnovější studie přinášejí nové poznatky vysvětlení hydrocefalu [32] s výrazným přihlédnutím k vlivu dynamiky toku CSF. Konvenční vysvětlení je, že porucha CSF absorpce způsobená překážkou v CSF cirkulaci způsobuje obstrukční resp. komunikační hydrocefalus, avšak analýza intrakraniální hydrodynamiky ukazuje, že tento pohled je velmi zjednodušený.

Nové poznatky o dynamice CSF ukazují, že hydrocefalus lze rozdělit na dvě hlavní skupiny - akutní a chronický. U akutního obstrukčního hydrocefalu stále platí vysvětlení v rámci klasického pohledu, že je způsoben překážkou v cirkulaci CSF. Chronický hydrocefalus se dělí na dva typy - komunikační a chronický obstrukční. U chronického hydrocefalu není však porucha absorpce příčinou jeho vzniku, namísto toho se ukazuje, že zvýšený *pulzní* tlak v mozkových kapilárách udržuje komory zvětšené. Chronický hydrocefalus vzniká tedy v důsledku *snížené intrakraniální poddajnosti*, která způsobuje snížené arteriální pulzace a zvýšené kapilární pulzace v důsledku narušení Windkessel mechanismu (detailněji viz kapitola 4.2.3, strana 29). Vhodnější označení by tedy bylo např. *restrikční arteriálně pulzační hydrocefalus*, aby se zde zdůraznil dynamický původ jeho vzniku, jak je navrženo v [32].

## Příloha B

# Způsoby vyšetření mozkomíšního moku

Likvor obvykle získáváme lumbální punkcí (LP), kterou provádíme pod úrovní obratle L2, viz obrázek B.1, kde už není mícha (ve štěrbině L3-L4 nebo L4-L5). Jen ojediněle se dnes provádí subokcipitální punkce (nabodnutím cisterna magna) [63]. Kontraindikací lumbální punkce je syndrom nitrolební hypertenze, kdy relativní likvorovou hypotenzí po odebrání likvoru může dojít k posunu mozku a hrozí útlak kmene konusovým mechanismem [2].



**Obr. B.1:** *Nákres provedení lumbální punkce (zdroj [3]).*

Při LP kromě základní tenzimetrie - zjištění hodnot likvorového tlaku - se provádějí



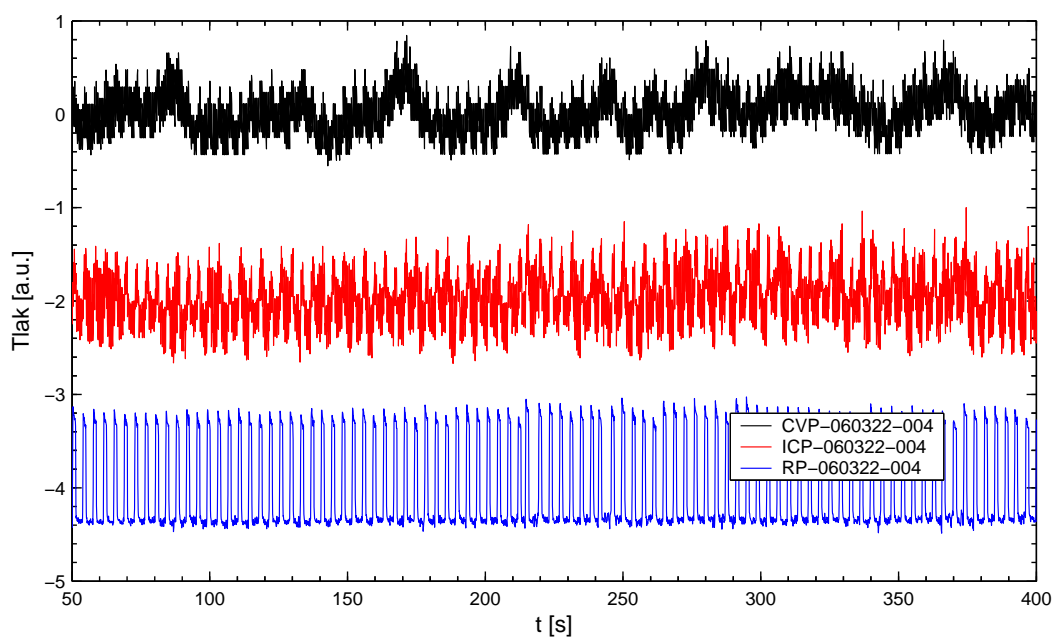
tlakové zkoušky, které zjistí průchodnost páteřního kanálu. Obě zkoušky jsou založeny na principu, že zvýší-li se venózní tlak, zvýší se i likvorový tlak. Při zkoušce Queckenstedtově se při kompresi bulbů jugulárních žil zvyšuje likvorový tlak (zhoršením venózního odtoku a zvýšením nitrolebního tlaku) [36] a při volném páteřním kanálu stoupá likvorový tlak měřený lumbálně. Obdobně při zkoušce Stookeyho stoupá tlak při tlaku na břicho (kompresí dolní duté žíly stoupá tlak i v epidurálních žilních pleteních a sekundárně i likvorový tlak)[2].

Při zánětlivých afekcích meningeálních se zmnožují především buněčné elementy, při virových převažuje lymfocitární pleocytóza (zvýšený počet buněčných elementů), při bakteriálních zánětech i polynukleáry. Zvýšený počet buněčných elementů bez zvýšené bílkoviny se nazývá cytoproteinová disociace a nasvědčuje pouze meningeálnímu zánětu. Při purulentní a tbc meningitidě se snižuje také hladina cukrů, při tbc i chloridů. Při poruše hematoencefalické bariéry se zvyšuje obsah bílkovin v likvoru, je hyperproteinorachie. Samostatné zvýšení bílkovin při normálním počtu buniček se nazývá proteinocytologická disociace (např. při míšních kompresích, syndrom Guillain-Barré). Významným je rovněž elektroforeticky zjištěné zmnožení gamaglobulinů, což je charakteristickým rysem subakutních zánětů. Při krvácení do likvorových cest je likvor krvavý, po rozpadu erytrocytů a přeměně hemoglobinu na oxyhemoglobin a bilirubin je likvor xantochromní (čirý a žlutý až oranžový), což lze objektivizovat a kvantifikovat spektrofotometricky [2].

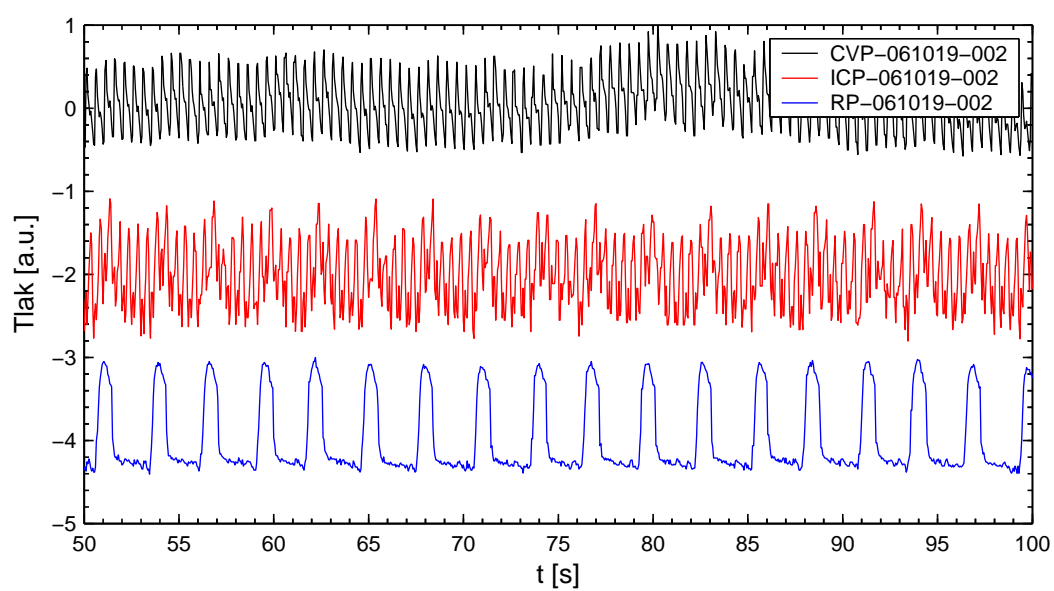
## Příloha C

# Grafy naměřených dat

### C.1 Přímě naměřená data

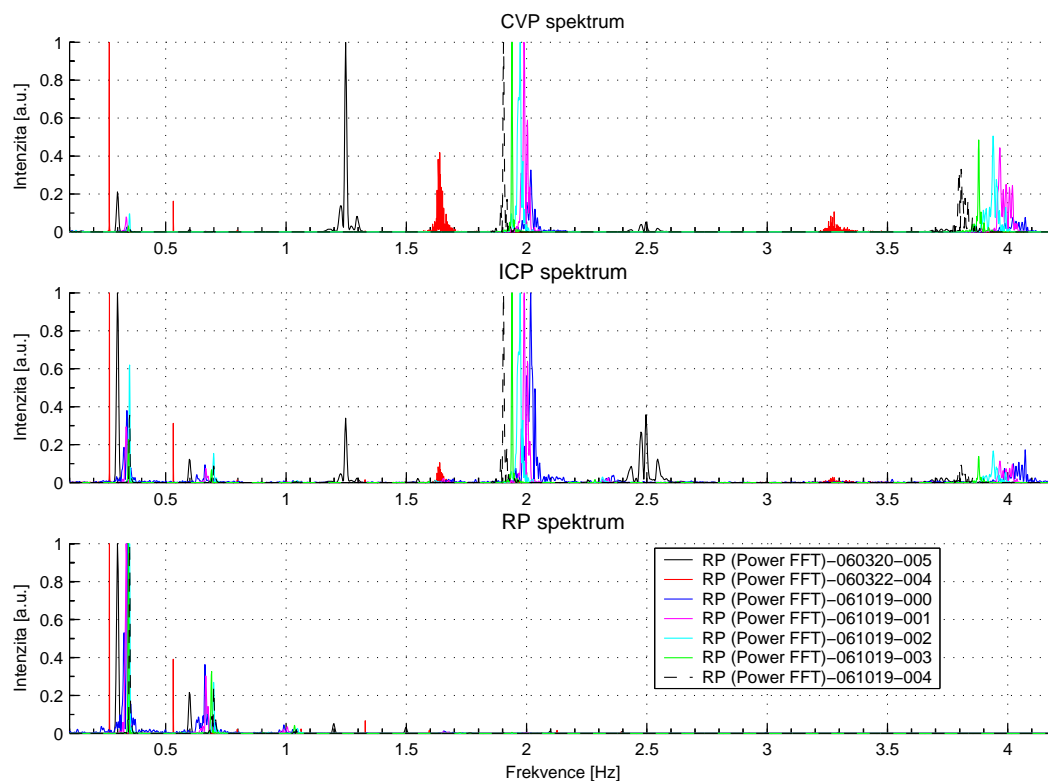


**Obr. C.1:** Na CVP signálu je zřetelně vidět pomalá oscilace. Toto měření trvalo 47 min, zobrazena je pouze část signálu. Spektrum měření je na obrázku 6.6, kde je tato skutečnost potvrzena. Tato skutečnost hrála u tohoto měření roli v nízké hodnotě korelačního koeficientu mezi  $CVP \rightleftharpoons ICP$  a  $CVP \rightleftharpoons RP$ , viz tabulka Tab. 6.1.



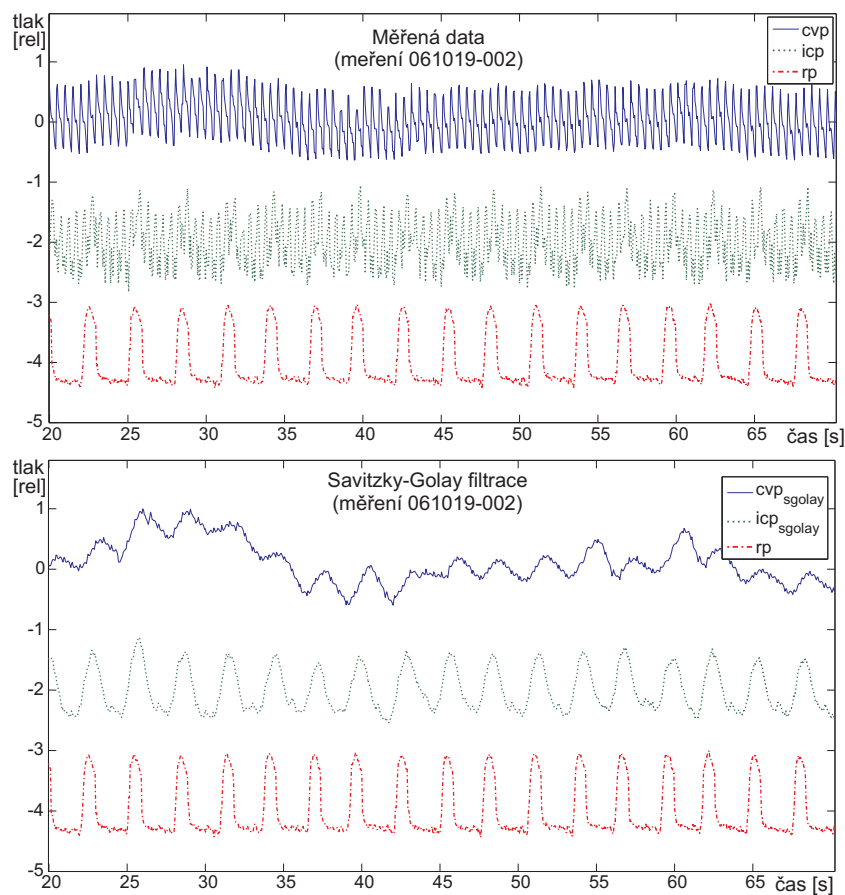
**Obr. C.2:** Naměřené časové průběhy signálů CVP, ICP a RP - měření 061019-002. Pro ilustraci je zobrazen pouze daný časový úsek. Filtrované signály pomocí IIR filtru jsou pro porovnání na obrázku 6.5.

## C.2 Spektrální analýza



**Obr. C.3:** Spektra RP, CVP a ICP u všech měření, kde se současně prováděl výpočet korelačních koeficientů. U všech měření je patrný vliv respirace jak na ICP, tak na CVP. V tomto případě je provedena amplitudová normalizace (proto nemusí výšky maxim sobě relativně odpovídat), nicméně existence vlivu respirace je zcela patrná u všech měření.

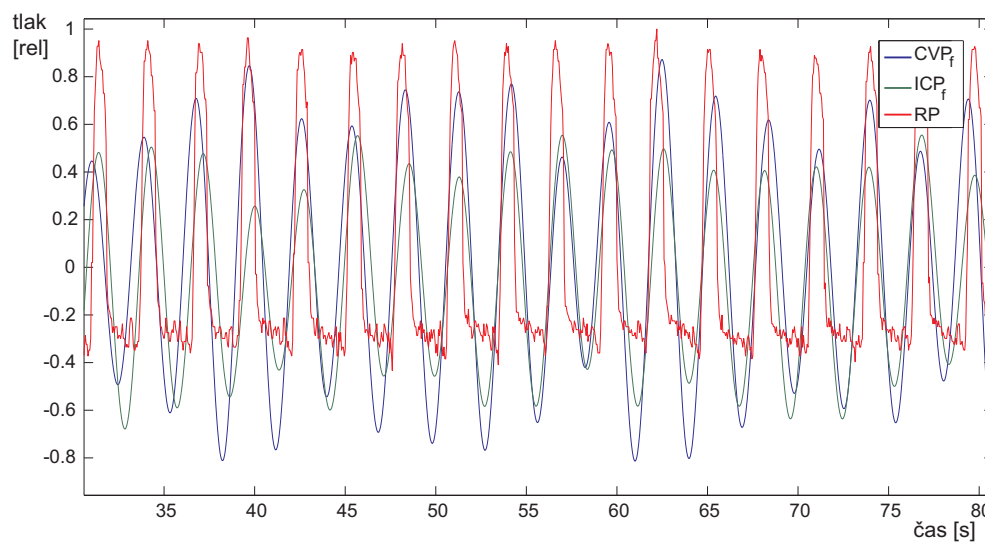
### C.3 Savitzky-Golay filtrace



**Obr. C.4:** Nahoře: Naměřené signály z měření 061019-002.

Dole: SG filtrované signály. Po filtraci je již dobře vidět fázově zpožděná korelace signálů CVP a ICP s respirací (rp signál). Současně je vidět aplikace Savitzky-Golay na původní signály CVP a ICP.

## C.4 IIR filtrace a korelační analýza



**Obr. C.5:** Posunutí signálů do stejné fáze (měření 061019-002) před výpočtem korelace, z důvodu získání dobrého vyjádření lineární závislosti. Pro toto měření vyšla korelace:  $C_{ICP,CVP} = 0,73$ ,  $C_{ICP,RP} = 0,665$  a  $C_{CVP,RP} = 0,661$ .

# Literatura

- [1] ALPERIN, J. N.; LEE, S. H.; LOTH, F.; aj.: MR-Intracranial Pressure (ICP): A Method to Measure Intracranial Elastance and Pressure Noninvasively by Means of MR Imagins: Baboon and Human Study. *Radiology*, ročník 217, 2000: s. 877–885.
- [2] AMBLER, Z.: *Neurologie pro studenty lékařské fakulty*. Praha: Karolinum, páté vydání, 2004, ISBN 80-246-0894-4.
- [3] Anaesthesia UK. Dostupné na World Wide Web, 2007 ©, [Online], [cit. 2008-18-3]. URL <http://www.anaesthesiauk.com/article.aspx?articleid=100126>
- [4] Answer.com<sup>TM</sup>: World of the Body: cerebrospinal fluid. Dostupné na World Wide Web, 2008 ©, [Online], [cit. 2008-18-3]. URL <http://www.answers.com/topic/cerebrospinal-fluid>
- [5] BALEDENT, O.; HENRY-FEUGEAS, M.-C.; IDY-PERETTI, I.; aj.: Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semi-automated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest Radiol.*, ročník 36, 2001: s. 368 – 377.
- [6] BATEMAN, G. A.: Extending the hydrodynamic hypothesis in chronic hydrocephalus. *Neurosurgery review*, ročník 28, 2005: s. 333–334.
- [7] BECHER, E.: Beobachtungen ueber die Abhaengigkeit des Lumbaldruckes von der Kopfhaltung. *Dtsch Z. Nervenheilkd*, ročník 63, 1919: s. 89–96.
- [8] BECHER, E.: Ueber Druckverhaeltnisse im Liquor cerebrospinalis. *Grenzgeb Med Chir*, ročník 35, 1924: s. 324–332.
- [9] BERGSNEIDER, M.: Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurgery clinics of north America*, ročník 36, č. 4, 2001: s. 633–635.
- [10] BERGSTRAND, G.; BERGSTROEM, M.; NORDEL, B.: Cardiac gater MR imaging of cerebrospinal fluid flow. *J Comput Assist Tomogr*, ročník 9, 1985: s. 1003–1006.

- [11] CAPLAN, G. M.: Anatomy & Physiology 1: Note Summaries - Central Nervous System: Brain. Dostupné na World Wide Web, 2008 ©, [Online], [cit. 2008-17-3].  
URL <http://www.octc.kctcs.edu/gcaplan/anat/Notes/API%20Notes%20L%20Central%20Nervous%20System-Brain.htm>
- [12] CHIRO, G. D.: Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. *Nature*, ročník 204, 1964: s. 290–291.
- [13] CHIRO, G. D.: Observation on the circulation of the cerebrospinal fluid. *Acta Radiol Diagn*, ročník 5, 1966: str. 988–1002.
- [14] Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Dostupné na World Wide Web, 2007 ©, [Online], [cit. 2008-16-3].  
URL <http://www.cincinnatichildrens.org/health/info/neurology/diagnose/hydrocephalus.htm>
- [15] COTUGNO, D.: De Ischiade Nervosa Commentarius. *Apud Fratres Simonios*, 1764.
- [16] Crump Institute For Molecular Imaging. Dostupné na World Wide Web, 2008 ©, [Online], [cit. 2008-20-2].  
URL <http://www.crump.ucla.edu>
- [17] CURRIE, D.: Control of Respiration by the Nervous System. Dostupné na World Wide Web, Revize 8. června 2007 ©, [Online], [cit. 2008-18-3].  
URL <http://faculty.etsu.edu/currie/respcontrol.htm>
- [18] CZOSNYKA, M.; PICKARD, J.; WHITEHOUSE, H.; aj.: The hyperaemic response to a transient reduction in cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochirurgica*, ročník 115, 1992: s. 90 – 97.
- [19] CZOSNYKA, M.; SMIELEWSKI, P.; PIECHNIK, S.; aj.: Hemodynamics characterization of intracranial pressure plateau waves in head-injured patients. *Journal of Neurosurgery*, ročník 91, 1999: s. 11–19.
- [20] DANDY, W.; BLACKFAN, K. D.: Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. *Am J Dis Child*, ročník 8, 1914: s. 406–481.
- [21] Du BOULAY, G.: Pulsatile movements in the CSF pathways. *Br Journal of Radiology*, ročník 39, 1966: s. 255–262.
- [22] DUHAMEL, P.; VETTERLI, M.: Fast Fourier Transforms: A Tutorial Review and a State of the Art. *Signal Processing*, ročník 19, 1990: s. 259–299.



- [23] The Free Encyclopedia, W.: Wikipedia. Dostupné na World Wide Web, 2008 ©, [Online], [cit. 2008-18-3].  
URL [http://en.wikipedia.org/wiki/Speed\\_of\\_sound](http://en.wikipedia.org/wiki/Speed_of_sound)
- [24] EWIG, W.; LULLIES, H.: Ueber die pulsatorischen Druckschwankungen im Lumbalkanal. *Z Exp. Med.*, ročník 43, 1924: s. 782 – 790.
- [25] FAIVRE, E.: *Compt rend de l'Acad des Sciences*, ročník 34, 1854: str. 424.
- [26] FREISE, S.; HAMHABER, U.; ERB, M.; aj.: B-Waves in Cerebrospinal and Spinal Cerebrospinal Fluid Pulsation Measurement by Magnetic Resonance Imaging. *Comput Assist Tomogor*, ročník 28, č. 2, 2004: str. 255 – 262.
- [27] FRIESE, S.; HAMHABER, U.; ERB, M.; aj.: The Influence of Pulse and Respiration on Spinal Cerebrospinal Fluid Pulsation. *Investigative Radiology*, ročník 39, č. 2, 2004: s. 120–130.
- [28] GILLER, C. A.: The frequency-dependant behaviour of cerebral autoregulation. *Neurosurgery*, ročník 3, 1990: s. 362 – 368.
- [29] GOBI, P.; MOTTA, D. D.: Atlante Anatomico Del Sistema Nervoso Centrale. Dostupné na World Wide Web, 2004 ©, [Online], [cit. 2008-16-3].  
URL <http://www.biocfarm.unibo.it/aunsnc/3dobjc10.html>
- [30] GREITZ, D.: Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol*, ročník 34, 1993: s. 1–23.
- [31] GREITZ, D.: The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis. *Neurosurgery review*, ročník 27, 2004: s. 299–300.
- [32] GREITZ, D.: Radiological assessment of hydrcephalus: New theories and implications for therapy. *Neurosurgery Review*, ročník 27, č. 3, 2004: s. 145–165.
- [33] GREITZ, D.; FRANCK, A.; NORDELL, B.: On the pulsatile nature of the intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. *Acta Radiol*, ročník 34, 1993: s. 321–328.
- [34] GREITZ, D.; HANNER, J.: A proposed Model of Cerebrospinal Fluid Circulation: Observations with Radionuclide Cisternography. *American Journal Neuroradiology*, ročník 17, 1996: str. 431 – 438.

- [35] GREITZ, D.; HINDMARSH, T. G. T.: A new view on the CSF-circulation with the potential for pharmacological treatment of childhood hydrocephalus. *Acta Paediatr*, ročník 86, 1997: str. 125–132.
- [36] GUYTON, A. C.: *Textbook of Medical Physiology*, kapitola 61 Unit XI. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006, ISBN 0-7216-0240-1, str. 761.
- [37] HAKIM, S.; ADAMS, R.: The special clinical problems of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. *J Neurol Sci*, ročník 2, 1965: s. 307–327.
- [38] HENRY-FEUGEAS, M.-C.; IDY-PERETTI, I.; BALEDENT, O.; aj.: Origin of subarachnoid cerebrospinal fluid pulsations: a phase-contrast MR analysis. *Magnetic Resonance Imaging*, ročník 18, 2000: s. 387 – 395.
- [39] HUMOSOFT, s.r.o. Dostupné na World Wide Web, 2008 ©, [Online], [cit. 2008-1-4]. URL <http://www.humusoft.cz>
- [40] ČIHÁK, R.: *Anatomie 3*. Praha: Grada Publishing, první vydání, 1997, ISBN 80-7169-140-2.
- [41] KEY, A.; RETZIUS, G.: *Studien in der Anatomie des Nervensystems undes Bindegewebes*. Stockholm: Samson & Wallin, první vydání, 1875-1876.
- [42] KISS, F.; SATTLER, J.: Structure and function of pachionian granulations. *Anat Anz*, ročník 103, 1956: s. 273–286.
- [43] KLOSE, U.; STRIK, C.; GRODD, C. K. W.: Detection of a Relation Between Respiration and CSF Pulsation With an Echoplaner Technique. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, ročník 11, 2000: s. 438 – 444.
- [44] KNOLL, E.: Ueber die Druckschwankungen in der Cerebrospinalfluessigkeit und den Wechsel in der Blutfuellen des centralen Nervensystems. *Sitzungsber Kaiserl Akad Wiss Wien Math-Naturwiss Classe*, 1886: s. 217–248.
- [45] LEE, R. R.; ABRAHAM, R. A.; QUINN, C. B.: Dynamic physiologic changes in lumbar CSF volume quantitatively measured by three-dimensional fast spin-echo MRI. *Spine*, ročník 26, 2001: s. 1172 – 1178.
- [46] LEMAIRE, J. J.; KHALIL, T.; CERVENANSKY, F.; aj.: Slow Pressure Waves in the Cranial Enclosure. *Acta Neurochirurgica*, ročník 144, 2002: s. 243 – 254.

- [47] LUDWIG, H. C.; KLINGER, M.; TIMMERMANN, A.; aj.: The influence of airway pressure changes on intracranial pressure ICP and the blood flow velocity in the middle cerebral artery (VMCA). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, ročník 35, 2000: s. 141 – 145.
- [48] LUNDBERG, N.: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practise. *Acta Psych Neurol Scand (Suppl)*, ročník 149, 1960: s. 1–193.
- [49] MAGENDIE, F.; DESMOULINS, L.: *Anatomie des systèmes nerveux des animaux a vertébres, appliquée a la phziologie et a la zoologie*. Méquignon-Marvis, první vydání, 1825.
- [50] MARMAROU, A.; SHULMAN, K.; LAMORGESE, J.: Compartment analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *Neurosurgery*, ročník 43, 1975: s. 523–534.
- [51] MATLAB®– Math Works Inc. Dostupné na World Wide Web, 2008 ©, [Online], [cit. 2008-1-4].  
URL <http://www.mathworks.com>
- [52] MATTA, B. F.; MENON, D. K.; TURNER, J. M.: *Textbook of neuroanaesthesia and intesive care*, kapitola 4. 2007, ISBN 1100 151 731, s. 53–64.
- [53] MAYER, S.: Studies about the physiology of heart and blood vessels. *Sitzungsbericht der mathematisch-naturwissenschaftlichen Classe Wien*, ročník 74, 1876: s. 281–307.
- [54] NAKAMURA, K.; URAYAMA, K.; HOSHINO, Y.: Site of origin of spial cerebrospinal fluid pulse wave. *Journal of Orthopeadic Science*, ročník 3, 1998: str. 60 – 66.
- [55] NILSSON, C.; STAHLBERG, F.; THOMSEN, C.; aj.: Circadian variation in human cerebrospinal fluid production measured by magnetic resonance imaging. *American Journal Physiology*, ročník 262, 1992: str. R20 24.
- [56] O'CONNEL, J. E. A.: The vascular factor in intracranial pressure and the maintenance of the CSF circulation. *Brain*, ročník 66, 1943: s. 204 – 228.
- [57] ORFANIDIS, S. J.: *Introduction to Signal Processing*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1996.
- [58] OTÁHAL, J.: *Simulace transportu mozkomíšního moku*. Phd thesis, Department of Anatomy and Biomechanics, Charles University in Prague, José Martiho 31, 162 52, Praha 6, 2003.

- [59] OTÁHAL, S.; OTÁHAL, J.: Subarachnoidal interspace and cerebrospinal fluid transportation. In *Complexity of biomaterials and tissue structures*, editace K. JELEN; S. KUŠOVÁ; M. CHALUPOVÁ; J. OTÁHAL, Prague: Charles University in Prague, 2002, s. 125 – 133.
- [60] Papouch, s.r.o. Dostupné na World Wide Web, 2008 ©, [Online], [cit. 2008-20-2].  
URL <http://www.papouch.com>
- [61] Parasites & Pestilence: ParaSite Webpages. Dostupné na World Wide Web, 2007 ©, [Online], [cit. 2008-17-3].  
URL <http://www.stanford.edu/class/humbio103/ParaSites2005/Ivermectin/>
- [62] PETROVICKÝ, P.: *Anatomie - Centrální nervový systém*. Praha: Karolinum, 1995.
- [63] PFEIFFER, J.: *Neurologie v rehabilitaci*. Praha: Grada, první vydání, 2007, ISBN 978-80-247-1135-5.
- [64] RHCASTILHOS: Wikipedia Commons. Dostupné na World Wide Web, aktualizováno v lednu 2007 ©, [Online], [cit. 16. března 2008].  
URL [http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Circle\\_of\\_Willis\\_pt.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Circle_of_Willis_pt.svg)
- [65] SCHROTH, G.; KLOSE, U.: Cerebrospinal fluid flow: I. Physiology of cardiac-related pulsation. *Neuro Radiology*, ročník 35, 1992: s. 1–9.
- [66] SCHROTH, G.; KLOSE, U.: Cerebrospinal fluid flow: II. Physiology of respiration-related pulsation. *Neuro Radiology*, ročník 35, 1992: s. 10–15.
- [67] SCHROTH, G.; KLOSE, U.: Cerebrospinal fluid flow: III. Pathological cerebrospinal fluid pulsation. *Neuro Radiology*, ročník 35, 1992: s. 16–24.
- [68] STRIK, C.; KLOSE, U.; ERB, M.; aj.: Intracranial Oscillations of Cerebrospinal Fluid and Blood Flows: Analysis With Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, ročník 15, 2002: str. 251 – 258.
- [69] SWAN, J.: Online Anatomy & Physiology Resources. Dostupné na World Wide Web, revize 3. května 2001 ©, [Online], [cit. 15. března 2008].  
URL [http://webanatomy.net/anatomy/circulatory\\_notes.htm](http://webanatomy.net/anatomy/circulatory_notes.htm)
- [70] The Internet Encyklopedia of science. Dostupné na World Wide Web, 2007 ©, [Online], [cit. 2008-17-3].  
URL [http://www.daviddarling.info/encyclopedia/B/blood-brain\\_barrier.html](http://www.daviddarling.info/encyclopedia/B/blood-brain_barrier.html)

- [71] The University of Western Ontario: Instructional Web Server. Dostupné na World Wide Web, 2006 ©, [Online], [cit. 2008-18-3].  
URL <http://instruct.uwo.ca/anatomy/530/SagSin.gif>
- [72] TINDALL, G. T.; MCGRAW, C. P.; VANDERVEER, R. W.; aj.: Cardiorespiratory changes associated with plateau waves in patients with head injury. In *Intracranial pressure I.*, editace M. BROCK; H. DIETZ, 1972, str. 397.
- [73] ŠTĚPÁNIK, Z.; OTÁHAL, M.; OTÁHAL, J.; aj.: *Respirace a dynamika mozkomíšního moku*. Praha: Biomechanika, biofluidika a aleternativní biomateriálové náhrady, 2006, ISBN 80-86317-40-4.
- [74] TROJAN A KOL., S.: *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, třetí vydání, 1999, ISBN 80-7169-788-5.
- [75] VANNESTE, J. A.: Three decades of normal pressure hydrocephalus: Are we wiser now? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, ročník 57, 1994: str. 1021–1025.
- [76] WAGSHUL, M. E.; EBIN, D.; EGNOR, M. R.; aj.: Evidence of respiratory modulation of CSF flow dynamics using EPI. *11th Proc. Ont. Soc. Magn. Reson. Med.*, 2003: str. 2280.
- [77] WELCH, P. D.: The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Trans. Audio Electroacoustics*, ročník AU-15, June 1967: s. 70–73.
- [78] ZMAJEVIC, M.; KLARICA, M.; VARDA, R.; aj.: Elimination of phenolsulfonphthalein from the cerebrospinal fluid via capillaries in central nervous system in cats by active transport. *Neuroscience Letters*, ročník 321, 2002: s. 123–125.